

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler

DISSERTATION

**Inzidenz der postoperativen kognitiven Dysfunktion bei herzchirurgischen Patienten unter
Verwendung der Herz-Lungenmaschine**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der LMU München

von

Elias Schaupp
aus Berlin
im Jahr 2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Vera von Dossow

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Hartl

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hinkel

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.2020

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Demographischer Wandel in Deutschland und dessen Bedeutung für die Herzchirurgie	5
1.2	Veränderung der kognitiven Funktion im Alter	5
1.2.1	Definition der postoperativen kognitiven Dysfunktion	7
1.2.2	Pathogenese kognitiver Funktionsstörungen in der Herzchirurgie.....	9
1.2.3	Klinische Bedeutung der postoperativen kognitiven Dysfunktion.....	10
2	Fragestellung	12
3	Material und Methoden	13
3.1	Die CESARO-Studie - das Studienkonzept.....	13
3.1.1	Patienten	13
3.1.2	Studienprotokoll und Testbedingungen.....	14
3.2	Psychomotorische Testverfahren und Ablauf.....	15
3.2.1	Verbal-Learning-Test.....	15
3.2.2	Stroop-Colour-Word-Test.....	17
3.2.3	Letter-Digit-Substitution-Test.....	19
3.2.4	Concept-Shifting-Test.....	20
3.3	Messmethoden einer POCD und Testauswahl	22
3.3.1	Testauswahl	22
3.3.2	Testbedingungen.....	23
3.3.3	Ausgangsmessung.....	23
3.4	Berechnung der POCD.....	23
3.5	Patientencharakteristika	24
3.6	Anästhesieverfahren.....	27
3.6.1	Narkoseformen.....	27
3.6.2	Inhalationsanästhesie.....	27
3.6.3	TIVA	28
3.6.4	Kreislaufmonitoring.....	28
3.7	Statistische Methoden	29

4	Ergebnisse	30
4.1	Studienpopulation	30
4.1.1	Basischarakteristika des Gesamtkollektivs	31
4.1.2	Nebenerkrankungen	33
4.1.3	Verteilung der herzchirurgischen Eingriffe	33
4.1.4	Perioperative und postoperative Daten	34
4.2	Inzidenz der POCD	35
4.2.1	Messergebnisse mit Hilfe der Standardabweichung	35
4.2.2	Messergebnisse mit Hilfe der 20-20-Methode	36
4.3	Gruppenunterschiede der POCD	37
4.3.1	Gruppenunterschiede in Bezug zur Standardabweichungsmethode	37
4.3.2	Gruppenunterschiede in Bezug zur 20-20-Methode	40
5	Diskussion	44
5.1	Inzidenz der POCD	44
5.1.1	Inzidenz mit Hilfe der 20-20-Methode	45
5.2	Risikofaktoren der POCD	46
5.3	Fehlermöglichkeiten	50
5.3.1	Lerneffekte	50
5.3.2	Störfaktoren	50
6	Zusammenfassung	52
6.1	Herzchirurgie	52
6.2	Postoperative kognitive Dysfunktion (POCD)	52
6.3	Ergebnisse der Studie	53
7	Literaturverzeichnis	54
8	Abbildungs und Tabellenverzeichnis	64
9	Abkürzungsverzeichnis	65
10	Danksagung	66
11	Lebenslauf	67
12	Erklärung	69

1 Einleitung

1.1 Demographischer Wandel in Deutschland und dessen Bedeutung für die Herzchirurgie

Den Rückgang des Anteils jüngerer Menschen in der Gesellschaft und die steigende Lebenserwartung bezeichnet man als demographischen Wandel (1). Die aktuelle Lebenserwartung für weibliche Neugeborene beträgt 83,3 Jahre, im Vergleich zu 78,5 Jahren bei männlichen Neugeborenen. In den vergangenen zehn Jahren kam es jährlich zu einem Anstieg von 0,1 Jahren (2).

Der demographische Wandel ist bedingt durch Fortschritte in der medizinischen Versorgung der Bevölkerung und verbesserte Präventionsmaßnahmen. Er führt aber auch dazu, dass Krankheiten sich in spätere Lebensphasen verlagern (3). Auch für die Herzchirurgie sind die demographischen und gesellschaftlichen Veränderungen bedeutsam: Schon jetzt sind 15% aller herzchirurgischen Patienten älter als 80 Jahre (4), bei gleichzeitig zunehmenden Komorbiditäten. Zugleich bleiben die Krankenhausüberlebensraten von 97 % stabil (5).

1.2 Veränderung der kognitiven Funktion im Alter

Kognitive Funktionen umfassen geistige Tätigkeiten und Leistungen. Dies sind unter anderem die Sprache, das Gedächtnis, das abstrakte Denkvermögen, die Wahrnehmungsfähigkeit sowie die Handlungsplanung (6). Diese Fähigkeiten werden zur Bewältigung des Alltags benötigt (7).

Die kognitive Dysfunktion hingegen beschreibt den Verlust dieser Funktionen. Dabei kann die Symptomatik stark divergieren. Es gibt sowohl kurzfristige, milde Verläufe als auch mehrere Monate anhaltende Einschränkungen der Gedächtnisfähigkeit, der Informationsverarbeitung und der Wahrnehmung. Milde Formen werden vom Patienten oft selbst nicht wahrgenommen (8–10). Schwerwiegende Störungen oder Ausfälle in diesen Bereichen können aber mit gravierenden Beeinträchtigungen in der Alltagsbewältigung einhergehen und im ungünstigsten Fall zum Verlust der eigenen Selbstständigkeit führen (8–10).

Alter per se führt bereits physiologisch zu einer Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Somit ist häufig die Abgrenzung zu frühen Demenzstadien erschwert, denn die Demenz ist ebenfalls als progredienter Gedächtnisverlust mit dem Abbau kognitiver Fähigkeiten definiert (11). Es kommt dabei zu schweren Beeinträchtigungen der Alltagstätigkeiten (12). Häufig ist eine Unterscheidung des chronologischen und des biologischen Alters, das vor allem durch die Begleiterkrankungen beeinflusst wird, erforderlich.

Von besonderer Bedeutung sind kognitive Funktionsstörungen nach großen chirurgischen Operationen, denn 25-30 % aller operativen Eingriffe werden bei älteren Patienten durchgeführt (13). Dabei sind postoperative kognitive Funktionsstörungen eine ernstzunehmende Komplikation. Unterschieden wird zwischen einem postoperativen Delir und einer postoperativen kognitiven Dysfunktion.

Beide Krankheitsbilder haben hohe klinische Relevanz, da sie das Ergebnis der Behandlung negativ beeinflussen. Patienten, die eines dieser Krankheitsbilder im postoperativen Verlauf entwickeln, haben eine höhere Sterblichkeit (14).

Das postoperative Delir tritt meist unmittelbar nach der Operation bis 72 Stunden postoperativ auf. Per definitionem ist das Delir eine Bewusstseinsstörung, die von einer Veränderung der kognitiven Fähigkeiten begleitet wird. Diese Veränderungen lassen sich nicht durch eine vorbestehende oder beginnende Demenz erklären. Die internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD) definiert das Delir (F05.-) als ein hirnorganisches Syndrom mit unklarer Ursache. Dabei kommt es zu zeitgleich auftretenden Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit und des Bewusstseins. Außerdem bestehen Störungen des zirkadianen Rhythmus, der Psychomotorik, des Gedächtnisses sowie der Emotionalität. Bezüglich der Dauer gibt es keine klare Definition. Die Einschränkungen können mild verlaufen, jedoch sind auch sehr schwere Formen des Delirs möglich (15).

Vergangene Studien ermittelten eine Inzidenz des postoperativen Delirs von 13,3% bei herzchirurgischen Patienten (16). Bei Patienten, die sich Operationen ohne Herz-Lungenmaschine unterzogen, wie einer transurethralen Resektion der Prostata, ist die Inzidenz mit 7,8% deutlich niedriger (17). Diese Störung kann in jedem

Alter auftreten, sie betrifft jedoch vorwiegend Menschen im höheren Lebensalter (18). Das Delir tritt häufig auf der Intensivstation auf und führt zu einem verlängerten Aufenthalt sowie einer verlängerten Beatmungszeit. Infolgedessen entstehen höhere Gesundheitskosten und längere Krankenhausaufenthalte (19). Außerdem können die neuropsychologischen Veränderungen Monate bis Jahre anhalten. Patienten, die unter einem postoperativen Delir leiden, haben darüber hinaus ein erhöhtes Sturzrisiko (20).

1.2.1 Definition der postoperativen kognitiven Dysfunktion

Die im Folgenden als POCD (Postoperative Cognitive Dysfunction) bezeichnete postoperative kognitive Dysfunktion ist ein klinisches Phänomen, das ab dem siebenten Tag postoperativ auftreten kann und mehrere Monate, manchmal auch Jahre anhalten kann (21).

Patienten mit einer POCD leiden insbesondere an Gedächtnisstörungen. Außerdem sind die psychomotorische Geschicklichkeit und das Kombinationsvermögen beeinträchtigt (21).

Neben dem postoperativen Delir ist die POCD ferner von der Demenz abzugrenzen. Gemäß der ICD-10-GM ist die Demenz eine chronische und progrediente Erkrankung des Gehirns. Dabei kommt es zu einer Verminderung der kortikalen Funktionen einhergehend mit Gedächtnisstörungen, Denkstörungen, zunehmender Desorientierung, verminderter Auffassungsgabe, verminderter Lernfähigkeit, vermindertem Sprachvermögen sowie nachlassendem Urteilsvermögen (22).

Eine Bewusstseinsstörung kommt bei der Demenz nicht vor. Hinzu kommen bei der Demenz jedoch in der Regel Veränderungen im Sozialverhalten der Patienten, die mit emotionaler Instabilität verbunden sind. Diese können sogar schon vor der Verminderung der Gedächtnisleistung eintreten (15,22).

Die von Moller et al. im Jahr 1998 in einer großangelegten multizentrischen Studie (ISPOCD-1) ermittelte Inzidenz der POCD betrug 25,8 % (23). In die Untersuchung wurden 1218 Patienten eingeschlossen, die mindestens 60 Jahre alt waren. Zur

Feststellung, ob eine POCD vorlag, wurden neuropsychologische Tests eine Woche vor und sieben Tage nach der Operation durchgeführt. Die Testbatterie bestand insgesamt aus fünf Einzeltests. Es wurden der Stroop-Colour-Word-Test, der Concept-Shifting-Test, der Letter-Digit-Substitution-Test, der Verbal-Learning-Test und der Paper- and Pencil-Memory-Scanning-Test durchgeführt. Diese Testbatterie wurde in gleicher und leicht veränderter Weise in vielen weiteren Studien zu dieser Thematik angewendet (23). Dies ermöglichte eine bessere Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien. Die neuropsychologischen Tests wurden mit einer Kontrollgruppe verglichen, die dieselben Ein- und Ausschlusskriterien hatte. In der Kontrollgruppe ergab sich eine Inzidenz von nur 2,8 %.

Die Folgestudie ISPOCD-2 von Johnson et al. aus dem Jahr 2002 ermittelte die Inzidenz der Patienten in der Altersgruppe von 40 bis 60 Jahren. Auch hier wurde eine Kontrollgruppe angelegt. Die Untersuchung ergab, dass 19,2 % der Teilnehmer aus der Fallgruppe eine POCD entwickelten, in der Kontrollgruppe dagegen nur 4 % (24).

Frühere klinische Studien konnten eine Inzidenz von 14,4 % (25) bis hin zu 40 % (26) bei allgemein- und gefäßchirurgischen Eingriffen nachweisen.

In der bisher größten multizentrischen Kohortenstudie von Moller et al. (23) mit 1218 Teilnehmern konnten als Risikofaktoren für eine POCD das hohe Alter, der Bildungsstand, die Anästhesiedauer, postoperative respiratorische Komplikationen, postoperative Infektionen sowie die präoperative Benzodiazepam-Gabe identifiziert werden. In einer anderen Untersuchung von Monk et al. (14) wurden neben dem Alter als weitere Einflussfaktoren die Schulbildung, die ASA-Klassifikation und die Art des Eingriffs festgestellt.

In der Folgestudie (ISPOCD-2) wurden als weitere Risikofaktoren die Anwendung einer Epiduralanästhesie sowie eine perioperative Alkoholabstinenz ermittelt, wobei keinerlei kausale Erklärung gegeben werden konnte (24). Aufgrund der widersprüchlichen Datenlage ist bislang unklar, welchen Einfluss die Art des Narkoseverfahrens auf die Entwicklung einer POCD hat.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der ISPOCD-1-Studie sind die Daten und Ergebnisse der Erhebung von Monk et al., die 2008 veröffentlicht wurden (14). In

diese prospektive Studie wurden insgesamt 1064 Patienten eingeschlossen, die einen nicht herzchirurgischen Eingriff erhielten. Eingeteilt wurden die Patienten in folgende Gruppen: jüngere Patienten (18 bis 39 Jahre), mittelalte Patienten (40 bis 59 Jahre) und ältere Patienten (über 60 Jahre). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen allen drei Gruppen bei Inzidenzen zwischen 30 und 41 %. Auch hier zeigten sich das erhöhte Alter, eine vorbestehende zerebrovaskuläre Vorerkrankung und ein niedriges Bildungsniveau als Risikofaktoren.

Im Vergleich zu anderen operativen Disziplinen kommt es in der Herzchirurgie häufiger zur POCD. Dabei reicht die Inzidenz von 24 bis zu 79 % (27–35). In einer Fall-Kontroll-Studie von Bruce et al. aus dem Jahr 2013 konnte eine Inzidenz der POCD nach einem herzchirurgischen Eingriff von 44 % nachgewiesen werden (36). In der Kontrollgruppe, die sich einem nicht herzchirurgischen Eingriff unterzog, waren es hingegen nur 33 % (37). Glumac et al. konnten im Jahr 2017 in ihrer randomisierten Fall-Kontroll-Studie ebenfalls eine hohe Inzidenz der POCD von 25,9 % nach einem herzchirurgischen Eingriff nachweisen (38).

1.2.2 Pathogenese kognitiver Funktionsstörungen in der Herzchirurgie

Die Verwendung der Herz-Lungenmaschine, vor allem bei herzchirurgischen Eingriffen, ist in vielen Studien als eine der zahlreichen möglichen Ursachen für eine POCD diskutiert worden. Zugrunde liegen Untersuchungen mit Hilfe der Magnetresonanztomographie und der Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie, die zeigen konnten, dass es nach dem Einsatz der Herz-Lungenmaschine zu einer Entzündung mit konsekutiver Schwellung des Gehirns mit einem verringerten regionalen Blutstrom und einer Verminderung der Neuronenpopulation kommen kann (39–41). Dieser Entzündungsmechanismus wird folgendermaßen erklärt: Es kommt zu einer Aktivierung des Immunsystems, indem das zirkulierende Patientenblut in Kontakt mit der künstlichen Oberfläche der Herz-Lungenmaschine tritt. Des Weiteren kommt es durch die Aortenklemme zu einer Ischämie. Durch Wiedereröffnung der Klemme kann im Rahmen einer Ischämie-Reperfusion eine systemische Entzündungsreaktion auftreten, die per se mit einer Neuroinflammation assoziiert sein kann (42). Die Entzündungsreaktion wird außerdem durch das Ausmaß des

chirurgischen Traumas, des Blutverlustes, einer möglichen Transfusion und einer Hypothermie verstärkt (42,43).

Weiterhin ursächlich für die Schädigungen des Gehirns, die mit der POCD im Zusammenhang stehen sind vermutlich komplexe Veränderungen, ausgehend von zerebralen Mikroembolien, zerebraler Minderperfusion und genetischer Prädisposition (44–47).

1.2.3 Klinische Bedeutung der postoperativen kognitiven Dysfunktion

Die Folge der POCD sind signifikante Einschränkungen im Bereich der täglichen Aktivitäten des Lebens sowie Konzentrations- und Merkstörungen. Insgesamt kommt es zu einer Verminderung der kognitiven Leistungsfähigkeit (48). Bedford beschrieb die POCD erstmals im Jahr 1955 in der Zeitschrift *Lancet* als unerwünschte Nebenwirkung von Narkosen bei älteren Menschen (49). Die POCD kann zwar in jeder Altersgruppe auftreten, jedoch steigt das Risiko mit zunehmendem Lebensalter. Außerdem ist sie mit einer erhöhten Einjahressterblichkeit assoziiert (14).

Darüber hinaus korreliert die POCD mit einem erhöhten Risiko für den Patienten den Arbeitsmarkt frühzeitig verlassen zu müssen, einhergehend mit einer Verlängerung der Inanspruchnahme von Sozialleistungen. Eine zusätzliche Folge ist die verlängerte Krankenhausverweildauer, die auch zu einem gesteigerten Pflegeaufwand führen kann (50). Insbesondere für ältere Patienten ist die POCD neben dieser sozioökonomischen Belastung auch mit einer Einschränkung der Alltagsaktivitäten verbunden, sodass ein größeres Ausmaß an Unterstützung notwendig ist (23).

In der Studie von Monk et al. konnte zum ersten Mal ein Zusammenhang zwischen POCD und einer erhöhten postoperativen Mortalität ermittelt werden. Dabei wurde festgestellt, dass Patienten ein um 8% erhöhtes Sterberisiko hatten im Vergleich zu Patienten die nicht unter einer POCD litten. Diese Beobachtung stimmt mit Ergebnissen anderer bevölkerungsbasierter Studien überein, die eine abnehmende kognitive Leistung in einem Zeitraum von sieben bis neun Jahren beziehungsweise unter zwei Jahren als einen Risikofaktor für eine frühzeitige Mortalität bestimmten (51–55).

Im Gegensatz dazu konnten die Autoren Steinmetz et al. (56) keinen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Mortalität und dem Auftreten von POCD direkt bei Krankenhausentlassung nachweisen. In dieser Studie wurden 701 Patienten, die entweder an der ISPOCD-1- oder der ISPOCD-2-Studie teilnahmen, über achteinhalb Jahre nachverfolgt (56). Allerdings zeigte sich in dieser Studie ein Zusammenhang zwischen einer POCD und einer erhöhten Mortalität im weiteren Verlauf (56). Eine weitere Studie von Abildson et al. aus dem Jahr 2000, die zur Berechnung der POCD-Inzidenz nach ein bis zwei Jahren durchgeführt wurde, konnte bei 1% der Patienten eine dauerhafte kognitive Funktionseinschränkung nachweisen (57).

Studien belegen, dass gerade in der Herzchirurgie die POCD eine besondere klinische Bedeutung hat. Postuliert für das Auftreten einer POCD werden neben mikro-embolischen Komplikationen auch andere potentielle Risikofaktoren beziehungsweise Auslöser (8,44,58).

Pathophysiologisch lässt sich eine gesteigerte Apoptose durch Anästhetika nachweisen. In Tierversuchen konnte jedoch ein Zusammenhang mit einer POCD nicht bestätigt werden (59).

Ein Zusammenhang zwischen perioperativ erhöhten Infektparametern und einer POCD konnte durch Ramlawi et al. nachgewiesen werden (60).

Ein postoperativ erhöhtes CRP, IL-10 und IL-1 β korrelierten dabei signifikant mit dem Entstehen einer kognitiven Dysfunktion (60).

Insbesondere der destruktive Effekt von IL-1 β auf Teile des Gehirns (Hippokampus) konnte durch Tierexperimente bestätigt werden.

Ein intraoperativer sowie ein postoperativer Sauerstoffmangel als Auslöser für eine POCD konnte durch Browne et al. belegt werden (61–64).

2 Fragestellung

Experimentelle und klinische Studien postulieren einen Zusammenhang zwischen der Gesamtheit der perioperativen Entzündungsreaktion durch den operativen Stress sowie das Trauma für die Entwicklung einer Neuroinflammation und dem klinischen Erscheinungsbild postoperativer kognitiver Funktionsstörungen (65,66).

Allerdings sind die einzelnen Patientenkollektive der unterschiedlichen operativen Disziplinen und die sich daraus ergebende klinische Relevanz noch nicht vollständig beschrieben. Gewisse Risikofaktoren sind möglicherweise unterschiedlich. Auch muss der demografische Wandel in Bezug auf die sich verändernden Körperfunktionen einschließlich der kognitiven Funktion noch stärker in Betracht gezogen werden.

Bisher ist der Stellenwert der POCD bei herzchirurgischen Patienten unzureichend überprüft worden; er ist daher Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

1. Als primäres Studienziel soll die Inzidenz für das Auftreten einer POCD bei Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriff unter Verwendung der Herz-Lungenmaschine unterziehen, geprüft werden.
2. Als zweites Studienziel soll geprüft werden, ob sich perioperative Risikofaktoren für die Entwicklung einer POCD identifizieren lassen.
3. Außerdem soll die klinische Relevanz in Bezug auf die Intensiv- und Krankenhausverweildauer untersucht werden (tertiäres Studienziel).

3 Material und Methoden

3.1 Die CESARO-Studie - das Studienkonzept

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen der CESARO-Studie (clinicaltrials.gov: ID NCT 01964274) (Publikation: Müller et al. EJA 2018) erhoben. Die CESARO-Studie ist eine multizentrische prospektive Observationsstudie mit insgesamt neun Studienzentren. Diese hat zum Ziel die Relevanz der perioperativen Cholinesteraseaktivität im Vollblut für neurokognitive Störungen zu untersuchen. Außerdem dient sie als Pilotprojekt zum Aufbau eines perioperativen Datenregisters zur Erfassung von Risikofaktoren und perioperativen Faktoren über ein großes Spektrum verschiedener operativer Disziplinen. Die Studienleitung übernahm Frau Univ.-Prof. med. Claudia Spies aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Charité-Universitätsmedizin Berlin. Die in dieser Arbeit vorgestellten Daten sind Teilergebnisse der CESARO-Studie, die von der lokalen Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität geprüft und genehmigt wurde (Ethikkommissionsnummer: 558-13). Die Studie wurde in der Zeit von Februar 2013 bis Dezember 2014 am Universitätsklinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt.

3.1.1 Patienten

Am Tag vor der Operation wurden alle Studienteilnehmer sowohl mündlich als auch schriftlich über den Studienablauf und die Datenschutzbestimmungen aufgeklärt. Es erfolgte außerdem eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriff unter Verwendung einer Herz-Lungenmaschine unterzogen haben. Alle teilnehmenden Personen mussten das 18. Lebensjahr abgeschlossen haben.

Die Ausschlusskriterien für die Partizipation an der Studie waren folgende:

- ein bekannter Pseudocholinesterasemangel,
- die Anstellung an einem der jeweiligen Studienzentren,
- eine Analphabetisierung des Patienten,
- die aktuelle Teilnahme an einer anderen prospektiven, klinischen Studie,

- eine schwere Seh- oder Hörbehinderung,
- die Unterbringung in einer Anstalt auf behördliche oder gerichtliche Anordnung,
- ein fehlendes Einverständnis des Probanden zur Pseudonymisierung, Speicherung und Weitergabe der Krankheitsdaten sowie
- Patienten, die der deutschen oder der englischen Sprache nicht mächtig waren.

3.1.2 Studienprotokoll und Testbedingungen

Die Kontaktaufnahme und der Patienteneinschluss erfolgten in der Regel mindestens 24 Stunden vor der Operation. Vor der Einwilligung wurden die Patienten über den Inhalt und den Zweck der Studie informiert. Die Teilnahme wurde durch eine Unterschrift schriftlich bestätigt. Im Anschluss daran wurde die präoperative POCD-Testung (Baseline) durchgeführt. Diese Testung wurde acht Tage nach der Operation wiederholt (siehe Abbildung 1). Die Tests wurden von zwei zuvor ausführlich geschulten Mitgliedern des Studienteams geleitet. Um tageszeitliche Schwankungen der kognitiven Leistungen der Patienten zu verhindern, wurden alle Testungen zwischen 16:00 und 20:00 Uhr durchgeführt. Die Patientengespräche sowie die jeweiligen Testungen erfolgten in den Patientenzimmern und, wenn dies möglich war, ohne das Beisein Dritter, damit etwaige Ablenkungen minimiert werden konnten. Sofern es absehbar war, dass ein Proband sich am achten Tag postoperativ nicht mehr auf Station befinden würde wurde der Test auf den siebenten Tag postoperativ vorverlegt. War der Patient am achten Tag postoperativ hingegen nicht in der körperlichen oder mentalen Verfassung, die POCD-Tests durchzuführen wurde bis zum darauffolgenden Tag gewartet. Konnten die Tests auch dann nicht absolviert werden, kam es zum Ausschluss aus der Studie. Alle Patienten hatten jederzeit die Möglichkeit die Studie abubrechen.

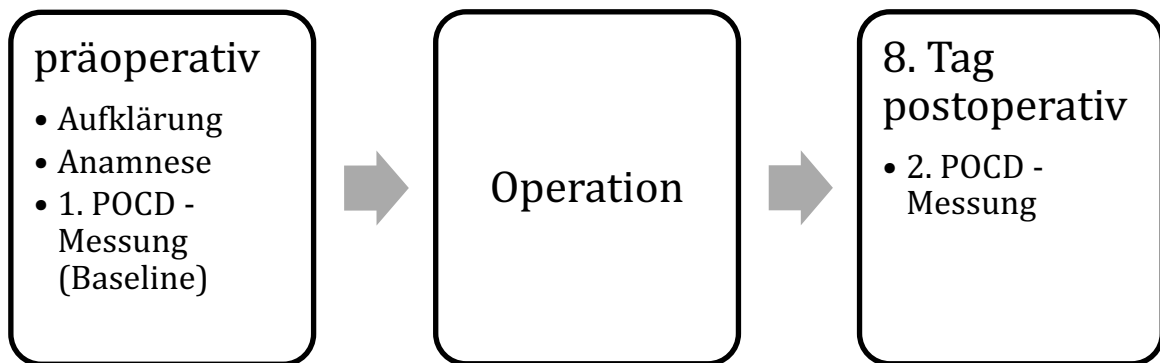


Abbildung 1: Zeitlicher Studienverlauf

3.2 Psychomotorische Testverfahren und Ablauf

Die in dieser Studie durchgeführten neurokognitiven Tests wurden bereits in der ISPOCD-1-Studie angewendet. Gesammelt als sogenannte Testbatterie dienen sie als Referenzmethode auch für andere Studien, die sich mit der Aufdeckung der POCD beschäftigen (14, 23, 24, 67, 68).

❖ Folgende Tests wurden durchgeführt:

- Verbal-Learning-Test (Überprüfung der Lernleistung und des Gedächtnisses)
- Stroop-Colour-Word-Test (Überprüfung der Aufmerksamkeit)
- Letter-Digit-Substitution-Test (Überprüfung des Arbeitsgedächtnisses)
- Concept-Shifting-Test (Überprüfung der Aufmerksamkeit)

3.2.1 Verbal-Learning-Test

Der Verbal-Learning-Test nach Rey (69) überprüft die mittel- und langzeitige Gedächtnisleistung des Gehirns.

Der Patient erhält ein Heft mit insgesamt 15 Seiten und jeweils einem Wort in Form von Substantiven pro Seite ausgehändigt (siehe Abbildung 2). Der Patient erhält nun die Aufgabe vom Anfang bis zum Ende durchzublättern und sich so viele Wörter wie möglich zu einprägen. Dabei darf nicht wieder in Richtung Anfang des Heftes zurückgeblättert werden. Nachdem alle 15 Begriffe durchgelesen wurden, wird der Patient gebeten, ohne nachzuschauen, möglichst viele Begriffe aus seiner Erinnerung wiederzugeben. Dies wird zwei Mal wiederholt. Im Anschluss an diese ersten drei Versuche wird eine Pause von ungefähr 25 Minuten eingelegt. In der Zwischenzeit kann mit anderen Aufgaben fortgefahren werden. Nach der Pause wird der Patient gebeten, erneut die Begriffe aus dem Heft aufzusagen, ohne dieses einzusehen. Ausgewertet wird der Test, indem man die Summe aus richtigen und falschen Antworten aus allen vier Versuchen bildet und dieses Ergebnis schriftlich dokumentiert.

Hiermit können die Lern- und die Speicherfähigkeit neu erlernter Begriffe ermittelt werden. Zusätzlich kann die Gesamtspeicherkapazität widerspiegelt werden.

	1. Versuch	2. Versuch	3. Versuch	Später Versuch	
Teller	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Teller
Löwe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Löwe
Bett	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Bett
Gitarre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gitarre
Ring	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ring
Gras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gras
Bleistift	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Bleistift
Wasser	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Wasser
Treppe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Treppe
Koffer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Koffer
Mund	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mund
Flugzeug	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flugzeug
Traube	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Traube
Berg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Berg
Hund	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hund
Anzahl richtiger Wörter					
Anzahl zusätzlich genannter falscher Wörter					

Status ☐

Abbildung 2: Verbal-Learning-Test

3.2.2 Stroop-Colour-Word-Test

Der Stroop-Colour-Word-Test (70, 71) besteht aus drei Teilen mit zunehmender Schwierigkeit. Gemessen wird hierbei, wie schnell und gut ein visueller Reiz aufgenommen und verarbeitet werden kann. Zusätzlich wird überprüft, inwiefern anspruchsvolle kognitive Vorgänge wie das Erkennen und das Benennen von Farben von automatisierten Vorgängen (Lesen) überlagert werden.

Teil 1) Beim ersten Teil des Tests erhält der Patient ein weißes Blatt Papier, auf dem vier Zeilen mit jeweils zehn Wörtern abgebildet sind, sodass sich insgesamt 40 Wörter ergeben. In ungeordneter Reihenfolge sind die Wörter ‚rot‘, ‚gelb‘, ‚grün‘ und ‚blau‘ vermerkt. Die Aufgabe des Probanden ist nun, möglichst schnell und fehlerfrei von links oben nach rechts unten alle Begriffe abzulesen (in der Lesart eines Buches). Dabei notiert der Versuchsleiter sowohl die benötigte Zeit als auch die gemachten Fehler auf.

blau	blau	gelb	grün	rot	blau	gelb	gelb	grün	gelb
rot	rot	grün	rot	grün	rot	blau	blau	grün	rot
gelb	grün	gelb	gelb	grün	rot	rot	grün	gelb	rot
blau	gelb	blau	blau	gelb	grün	blau	blau	grün	rot

Abbildung 3: SCW - schwarze Grundfarbe

Teil 2) Der zweite Teil des Tests ist dem ersten in der Durchführung ähnlich. Statt der 40 Farbwörter werden nun auf dem weißen Blatt Papier analog zum ersten Teil Farbtafeln abgebildet, die schnellstmöglich wiedergegeben werden sollen. Auch hier sollten Fehler nach Möglichkeit vermieden werden. Die Dokumentation erfolgt wie die aus dem ersten Teil.

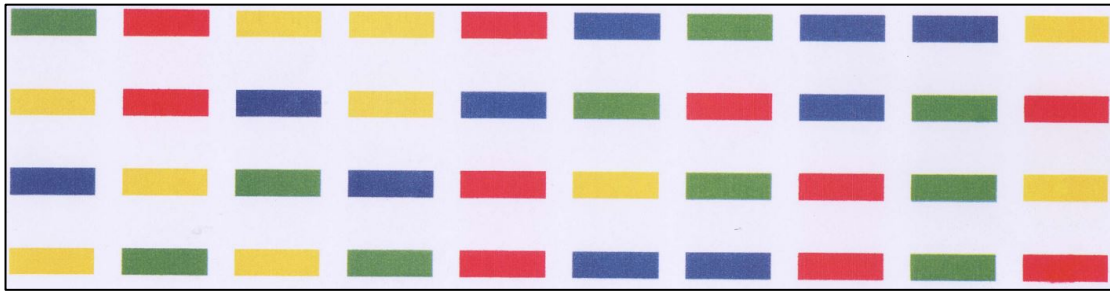


Abbildung 4: SCW-Test - Farbkästchen

Teil 3) Der schwierigste Teil dieses Tests ist eine Kombination der ersten beiden Teile. Hierbei konkurriert der automatische Vorgang des Lesens mit dem anspruchsvolleren Vorgang der Benennung von Farben. Ermöglicht wird dies dadurch, dass eine Inkongruenz von Farbe zu Wort erstellt wird. Es wird zum Beispiel das Wort ‚gelb‘ in blauer Farbe dargestellt. Der Proband soll jedoch nun nicht das Wort ‚gelb‘ vorlesen, sondern die Farbe benennen, in der das Wort geschrieben ist, also ‚blau‘. Hierbei kommt es in der Regel zu einer deutlich verlangsamten Durchführung und zu einer erhöhten Fehlerquote.



Abbildung 5: SCW-Test - Inkongruenztest

Die Dokumentation aller drei Teile wird in folgender Abbildung dokumentiert.

Teil I										Zeit	_:__:__
blau	blau	gelb	grün	rot	blau	gelb	gelb	grün	gelb	Fehler:	__
rot	rot	grün	rot	grün	rot	blau	blau	grün	rot	Status	__
gelb	grün	gelb	gelb	grün	rot	rot	grün	gelb	rot		
blau	gelb	blau	blau	gelb	grün	blau	blau	grün	rot		
Teil II										Zeit	_:__:__
grün	rot	gelb	gelb	rot	blau	grün	blau	blau	gelb	Fehler:	__
gelb	rot	blau	gelb	blau	grün	rot	blau	grün	rot	Status	__
blau	gelb	grün	blau	rot	gelb	grün	rot	grün	gelb		
gelb	grün	gelb	grün	rot	blau	blau	rot	grün	rot		
Teil III										Zeit	_:__:__
gelb	rot	blau	gelb	rot	blau	gelb	grün	blau	grün	Fehler:	__
grün	blau	gelb	grün	gelb	blau	rot	gelb	grün	rot	Status	__
rot	gelb	gelb	rot	rot	blau	grün	gelb	blau	grün		
blau	grün	rot	rot	grün	blau	gelb	rot	blau	grün		

Abbildung 6: SCW-Test - Dokumentation

3.2.3 Letter-Digit-Substitution-Test

Zur Messung der Fähigkeit zur Informationsverarbeitung und um die visuelle Abtastfähigkeit zu objektivieren, wird der Letter-Digit-Substitution-Test durchgeführt (72). Beruhend auf der Wechsler Adult Intelligence Scale (73) werden Substitutionsaufgaben gestellt. Hierbei liest der Proband aus einer oben auf dem Blatt aufgeführten Legende, bestehend aus neun Buchstaben, denen jeweils eine Ziffer zugeordnet ist, eine bestimmte Kombination ab und überträgt diese auf die leeren Kombinationsfelder. Dabei dient die erste Zeile der Übung. Ziel ist es, möglichst viele korrekte Kombinationen einzutragen. Notiert werden die Anzahl der richtig eingesetzten Kombinationen sowie die Anzahl der Fehler.

Nach dem gleichen Prinzip funktioniert auch der Teil B. Dabei wird erneut eine Übungsreihe durchgeführt (Durchstreichen von A bis F in alphabetischer Reihenfolge), bevor im Anschluss daran die Aufgabe erteilt wird, möglichst schnell und fehlerfrei die Buchstaben A bis P durchzustreichen. Auch hier werden Zeit und Fehler festgehalten.

Teil C ist der komplizierteste Test des CST (Concept-Shifting-Test). Hierbei wechselt der Proband zwischen den beiden Konzepten (Zahlen und Buchstaben). Dabei gibt es folgende vorgegebene Reihenfolge: 1-A, 2-B, 3-C, 4-D, 5-E, 6-F, 7-G, 8-H, 9-I, 10-J, 11-K, 12-L, 13-M, 14-N, 15-O, 16-P. Zeit und Fehler werden dabei ebenso notiert wie in den vorherigen Teilen.

Zuletzt bekommt der Proband 16 kleine Kreise vorgelegt, abermals angeordnet zu einem großen Kreis. Ziel ist es auch hier, die Kreise möglichst schnell durchzustreichen, beginnend vom obersten Kreis auf 12 Uhr in Richtung des Uhrzeigersinns.

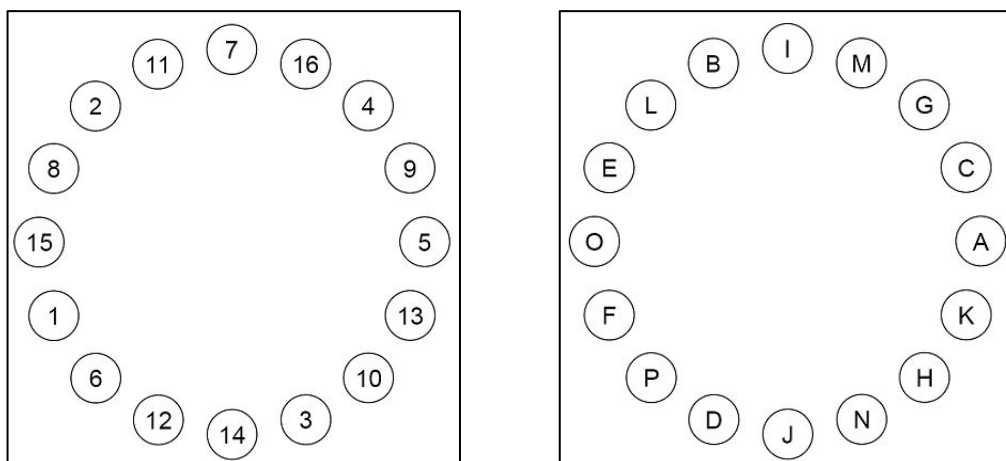


Abbildung 8: Concept-Shifting-Test 1 - 2

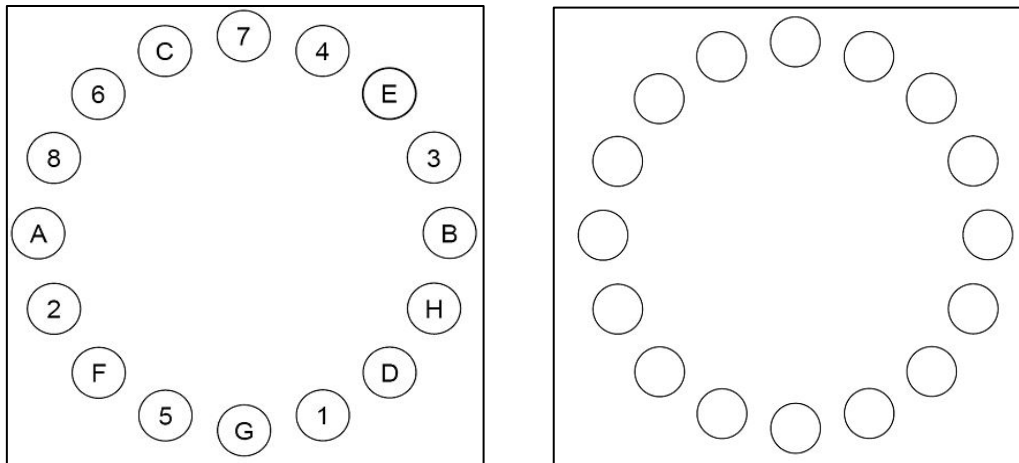


Abbildung 9: Concept-Shifting-Test 3 - 4

3.3 Messmethoden einer POCD und Testauswahl

Die POCD ist eine kognitive Einschränkung, die sich oftmals der subjektiven Einschätzung des Patienten entzieht. Demnach ist es unerlässlich, eine Objektivierung durch Tests zu erzielen. Dafür werden sowohl präoperativ als auch postoperativ neuropsychologische Testungen durchgeführt. In der Literatur gibt es eine Vielzahl verschiedener Tests, die häufig in Testbatterien zusammengefasst werden, sodass von Murkin et al. eine Konsensusvereinbarung mit dem Ziel der besseren Vergleichbarkeit von Ergebnissen veröffentlicht wurde (75).

3.3.1 Testauswahl

Per definitionem ist eine POCD die Abnahme der Leistungsfähigkeit in einer oder mehrerer kognitiver Domänen (58). Aufgrund dessen sind verschiedene Tests erforderlich, um eine kognitive Dysfunktion nachzuweisen. Die Konsensusvereinbarung wurde getroffen mit dem Ziel einer gleichgewichteten Wertung der unterschiedlichen Tests (75).

Bisherige Anwendung fanden Tests, die Bereiche des Gedächtnisses und des Lernens, Konzentrationsfähigkeit, visuelle Fähigkeiten, räumliche Fähigkeiten, motorische Fähigkeiten, numerische Fähigkeiten sowie exekutive Funktionen abdeckten. Diese wurden zum Teil auch kombiniert durchgeführt (76). Dabei reichte das Spektrum von sehr einfachen und schnell durchzuführenden Tests bis hin zu

komplexen Testbatterien zur Bestimmung des Intelligenzquotienten (Wechsler Adult Intelligence Scale).

Klassische IQ-Tests jedoch haben sich zur Detektion der POCD als zu wenig sensitiv herausgestellt, da sie sich nicht zur wiederholten Anwendung in einem chirurgischen Patientenkollektiv eignen (67). Um kleine Änderungen der Leistungsfähigkeit darstellen zu können, müssen die Tests sowohl sensibel sein, als auch eine hohe Test-Retest-Reliabilität aufweisen (67, 75).

Zur Erzielung einer hohen Compliance sollte die Testdauer nicht länger als 45 Minuten sein. Bei einer zu langen Beanspruchung sinkt die Bereitschaft der Patienten zur Teilnahme (23, 77).

3.3.2 Testbedingungen

Um eine maximale Vergleichbarkeit zu erreichen, sollten alle Tests von einem geschulten Versuchsleiter durchgeführt werden. Dabei ist es wesentlich, standardisiert und protokollgetreu vorzugehen. Bei jeder Testung sollten die gleichen Materialien verwendet werden (67). Es ist anzustreben, die Tests präoperativ und postoperativ unter den gleichen Bedingungen durchzuführen (75). Nach Möglichkeit sollten die Testungen in einem separaten, ruhigen Raum und stets zur gleichen Uhrzeit erfolgen. Störungen durch Lärm oder tageszeitbedingte Schwankungen der kognitiven Leistungsfähigkeit können dadurch gering gehalten werden (67).

3.3.3 Ausgangsmessung

Um herauszufinden, ob es postoperativ zu einem Abfall der kognitiven Leistungsfähigkeit gekommen ist, bedarf es eines Ausgangswerts. Dieser sollte die bestmögliche kognitive Leistung des Patienten widerspiegeln (75).

3.4 Berechnung der POCD

Möchte man feststellen, ob es zu einer individuellen kognitiven Veränderung (Verbesserung/Verschlechterung) eines einzelnen Patienten gekommen ist, müssen die Tests an den beiden verschiedenen Zeitpunkten miteinander verglichen

werden. Ausgehend von der Ausgangs-POCD-Messung am Tag vor der Operation wird untersucht, ob es einen Leistungsabfall am achten Tag postoperativ gab.

Dazu eignen sich, wenn keine Kontrollgruppe zur Verfügung steht, zwei Verfahren die auf eine dichotome Aufteilung der Patienten in ‚POCD-positiv‘ und ‚POCD-negativ‘ hinzielen (77, 78).

Das erste Verfahren ist die sogenannte 20-20-Methode. Damit ein Patient als POCD-positiv gewertet werden kann, muss sich zwischen der präoperativen und der postoperativen Testung eine mindestens 20-prozentige Leistungsverminderung in mindestens 20 % der Tests einstellen (77, 79).

Das zweite Verfahren zielt ebenfalls darauf ab, die Patienten dichotom in POCD-positiv und POCD-negativ aufzuteilen. Dabei wird ein Patient als POCD-positiv klassifiziert, wenn er in mindestens 20 % der postoperativen Messungen eine Verschlechterung von zumindest einer Standardabweichung aufweist (77, 78).

3.5 Patientencharakteristika

Alle eingeschlossenen Patienten unterzogen sich einer elektiven herzchirurgischen Operation unter Verwendung der Herz-Lungenmaschine.

Folgende Basischarakteristika, Nebenerkrankungen sowie perioperative Daten zum Operationsverlauf zur Anästhesie und zum postoperativen intensivstationären Aufenthalt wurden erhoben.

❖ Allgemeine Daten

- Alter
- Geschlecht
- Körpergewicht
- Körpergröße

❖ Vorerkrankungen

- Kardiale Vorerkrankungen
 - Herzinsuffizienz
 - Klappenfehler
 - Aortenklappenstenose
 - Aortenklappeninsuffizienz
 - Mitralstenose
 - Mitralinsuffizienz
 - Koronare Herzerkrankung
 - Arterieller Hypertonus
- Regelmäßiger Alkoholkonsum
- Rauchen
- Sonstige Vorerkrankungen
 - COPD
 - Schilddrüsenerkrankungen
 - Allergien
 - Hepatitis
 - Niereninsuffizienz
 - Adipositas
 - Diabetes mellitus

❖ Operationsbezogene Daten

- Art des Eingriffs
 - Klappenersatz/Klappenrekonstruktion
 - Bypass-Operation
 - Aortenaneurysma
- OP-Dauer
- Absoluter perioperativer Blutverlust
- Dauer des Einsatzes der Herz-Lungenmaschine
- Aortenklemmzeit
- Hypothermiezeit
- Postoperative Komplikationen

❖ Anästhesiologische Daten

- ASA-Klassifikation
 - Die ASA-Klassifikation (American Society of Anaesthesiologists) teilt das perioperative Risiko des Patienten in sechs Schweregrade ein
 - ASA 1: Der Patient ist gesund
 - ASA 2: Der Patient ist nicht eingeschränkt und leidet unter einer geringfügigen Erkrankung
 - ASA 3: Der Patient ist durch seine Erkrankung deutlich beeinträchtigt
 - ASA 4: Die Erkrankung des Patienten ist lebensbedrohlich
 - ASA 5: Der Patient würde ohne Operation wahrscheinlich nicht überleben und ist moribund
 - ASA 6: Der Patient ist hirntot
- Anästhesieverfahren
 - Alle Probanden wurden in Intubationsnarkose operiert
- Narkosedauer
- Nachbeatmungszeit
- Gesamtdauer der Beatmung
- Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation

3.6 Anästhesieverfahren

Die Herzoperationen erfolgten alle in Intubationsnarkose und Allgemeinanästhesie unter dem Einsatz von Midazolam als Prämedikation sowie Propofol, Rocuronium und Sufentanyl zur Narkoseeinleitung. Zur Narkoseaufrechterhaltung wurde ausschließlich Sevofluran als inhalatives Anästhetikum verwendet.

Ein künstlicher Herzstillstand wurde intraoperativ mit Hilfe einer natrium- und kalziumarmen, histidingepufferten Kardioplegielösung herbeigeführt.

Ohne Ausnahme wurden die verschiedenen Operationen unter Einsatz einer Herz-Lungenmaschine und mit Zuhilfenahme einer Aortenklemme durchgeführt.

Der erste Kontakt des Patienten mit dem Anästhesisten erfolgte in der Regel bei der Prämedikationsvisite. Dabei wurde ein standardisierter Aufklärungsbogen zur Information des Patienten und zur strukturierten Anamneseerhebung genutzt. Während des Aufklärungsgespräches fand neben einer körperlichen Untersuchung auch eine ausführliche, auf die speziellen Belange der Narkose zugeschnittene Erhebung der Krankengeschichte des Patienten statt.

3.6.1 Narkoseformen

Alle Patienten wurden in einer Kombination aus Inhalationsanästhesie und totaler intravenöser Anästhesie (TIVA) operiert.

3.6.2 Inhalationsanästhesie

Bei dieser Form der Anästhesie wird die Ausschaltung des Bewusstseins durch ein gasförmig zugeführtes Anästhetikum erreicht. Das dabei eingesetzte Inhalationsanästhetikum ist Sevofluran. Der Vorteil dieser Narkoseform ist, dass sogenannte Awareness-Phasen sehr selten beobachtet werden. Inhalationsanästhetika haben eine gute Steuerbarkeit und fluten nach Beendigung der Zufuhr schnell ab (80). Die Narkose erfolgt, da Narkosegase allein keine suffiziente Analgesie ermöglichen, zusammen mit einem starken opiathaltigen Schmerzmittel (balancierte Anästhesie) (81).

3.6.3 TIVA

Als TIVA wird die totale intravenöse Anästhesie bezeichnet. Dabei wird in der Regel eine Kombination aus einem starken Opioid (Sufentanyl) und Propofol intravenös injiziert (82). Von Vorteil bei der TIVA sind die gute Steuerbarkeit, stabile Kreislaufverhältnisse und wenige Nebenwirkungen. Insbesondere die postoperative Übelkeit tritt dabei selten auf. In den meisten Fällen werden die beiden Verfahren miteinander kombiniert, was eine bestmögliche Narkose gewährleistet (83). Zur Sicherstellung der Atmung wird ein Beatmungsschlauch (Tubus) in die Luftröhre eingelegt.

3.6.4 Kreislaufmonitoring

Um die Kreislauffunktion der Patienten kontinuierlich überwachen zu können, werden invasive Messmethoden eingesetzt. Zur dauerhaften Überwachung des arteriellen Blutdruckes wird in der Regel eine arterielle Dauerverweilkanüle in die Arteria radialis eingelegt. In seltenen Fällen, wenn eine Kanülierung der Arteria radialis nicht möglich ist, kann auf die Arteria brachialis, femoralis oder axillaris ausgewichen werden (84).

Zum weiteren Monitoring des Kreislaufs wird ein zentraler Venenkatheter in einer der großen Halsvenen (Vena jugularis) platziert. Darüber können regelmäßig Blutdrücke gemessen werden und Blutentnahmen erfolgen. Außerdem können damit kreislaufwirksame Medikamente verabreicht werden. Neben den direkt gemessenen Daten werden regelmäßig auch Blutanalysen (Laktat, Säure-Basen-Haushalt) gewonnen und ausgewertet (85).

Zur Überwachung der Herzfunktion wird in regelmäßigen Abständen eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt. Dazu wird eine elastische Ultraschallsonde über Mund und Rachen in den Ösophagus eingeführt (86).

Somit lässt sich aus verschiedenen Blickebenen eine Beurteilung der kardialen Funktion (Ejektionsfraktion, Herzklappenfunktion, Herzklappenveränderungen, Füllzustand) sowie der vom Herz abgehenden großen Gefäße durchführen (86).

Außerdem wird zur Kontrolle des Herz-Kreislauf-Systems ein Lungenarterienkatheter gelegt. Dieser wird über eine zentrale Vene eingeführt und über den rechten Vorhof sowie die rechte Herzkammer in die Arteria pulmonalis eingeschwenkt und übernimmt folgende Funktionen (87):

- Blutdruckmessung im rechten Herzen und in der Arteria pulmonalis,
- Überwachung der kardialen Pumpfunktion,
- Überwachung des Herz-Lungen-Kreislaufs,
- Erkennung von Veränderungen und Störungen im Herz-Lungen-Kreislauf sowie
- Überwachung kreislaufunterstützender Medikamente und intensivmedizinischer Maßnahmen.

3.7 Statistische Methoden

Mit Hilfe von SPSS (Statistical Package of the Social Science Software) in der Version 23.0 wurden die statistischen Berechnungen durchgeführt. Um einen Vergleich zwischen zwei Gruppen (POCD-positiv/POCD-negativ) vorzunehmen, wurde für die kontinuierlichen Daten der Mann-Whitney-U-Test ausgeführt. Für den Vergleich von Häufigkeiten wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson eingesetzt.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Die in dieser Arbeit dargestellten Daten sind Teilergebnisse der prospektiven multi-zentrischen Observationsstudie CESARO ([clinicaltrials.gov: ID NCT 01964274](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01964274)) (Publikation: Müller et al. EJA 2018). Die Genehmigung dieser Studie erfolgte durch die Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin und durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München (Ethikkommissionsnummer: 558-13).

Im Zeitraum vom Februar 2013 bis Dezember 2014 wurden Patienten mit einem herzchirurgischen Eingriff unter Verwendung der Herz-Lungenmaschine am Klinikum der Universität München, Campus Großhadern, untersucht.

Von insgesamt 81 gescreenten Patienten mussten im Verlauf 30 Patienten ausgeschlossen werden; 20 Patienten verweigerten die zweite Testung postoperativ, ein Patient nahm zusätzlich an einer anderen Studie teil und neun weitere Patienten waren am neunten postoperativen Tag noch beatmet sodass ein Studienausschluss erfolgte.

Der Ablauf und die entsprechenden Patientenzahlen sind in folgendem Diagramm (siehe Abbildung 10) aufgelistet.

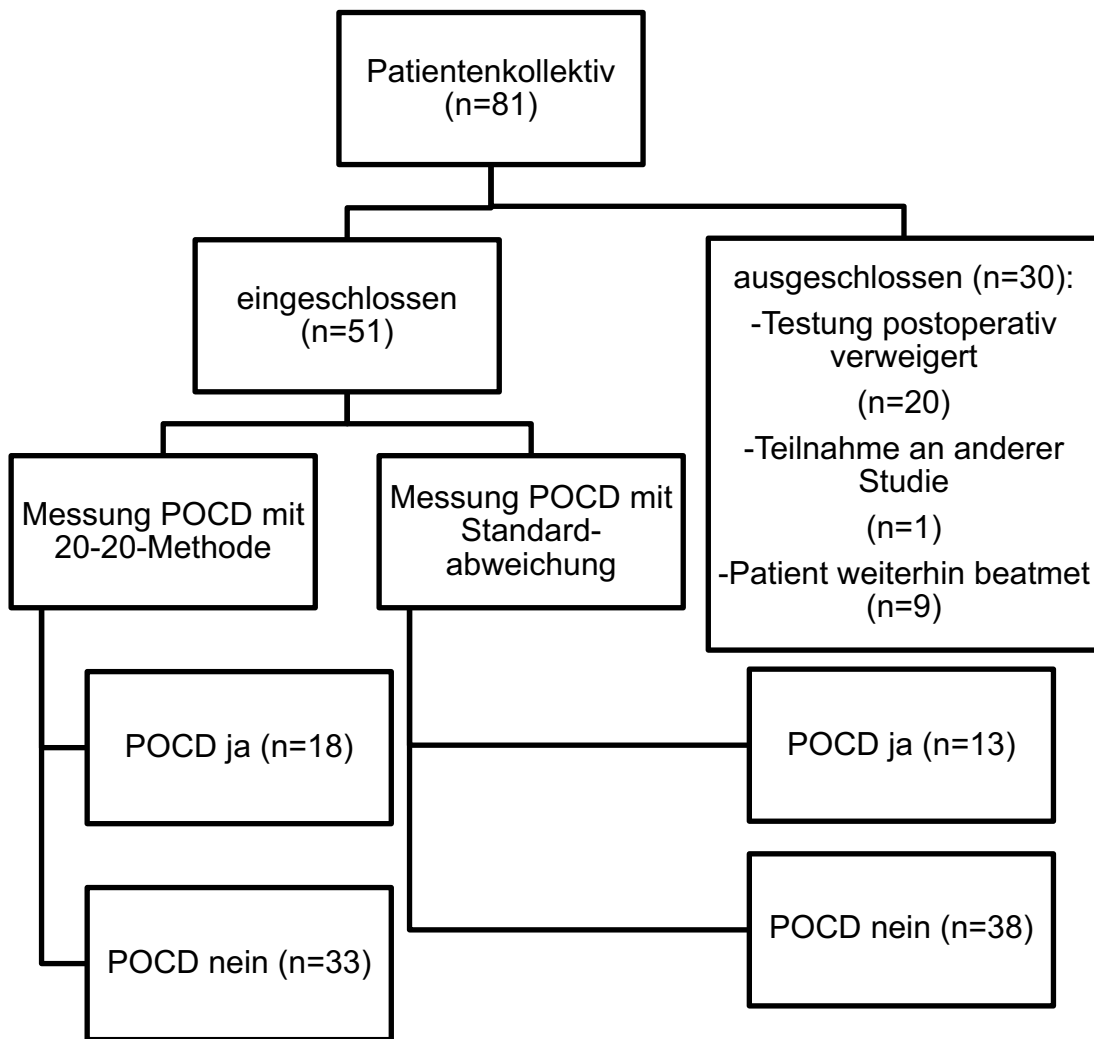


Abbildung 10: Flussdiagramm der Ein- und Ausschlüsse

4.1.1 Basischarakteristika des Gesamtkollektivs

In der Tabelle 1 sind die Basischarakteristika des Gesamtkollektivs aufgeführt. Es zeigte sich tendenziell ein älteres Patientenkollektiv mit höherem Body-Mass-Index.

Basischarakteristika	Mittelwert
Alter (in Jahren)	65,3 (40-81)
Gewicht (in kg)	78,5 (57-93)
Größe (in cm)	171 (160-180)
Body-Mass-Index	26,6 (20,4-31,9)

Tabelle 1: Basischarakteristika Mittelwerte

Hinsichtlich der Risikoeinteilung der American Society of Anesthesiologists (ASA) zeigt sich, dass es sich beim überwiegenden Anteil um ASA-4-Patienten handelt (83 % ASA-4 versus 17 % ASA-3). Auch zeigt sich bei der Geschlechterverteilung ein erheblich größerer Männeranteil (74,5% Männer versus 25,5% Frauen).

Basischarakteristika	prozentuale Verteilung
ASA-4 Klassifikation	86,3 % (44/51)
Geschlecht (Anzahl Männer in Prozent)	74,5 % (38/51)
Geschlecht (Anzahl Frauen in Prozent)	25,5 % (13/51)

Tabelle 2: Basischarakteristika prozentuale Verteilung

4.1.2 Nebenerkrankungen

Die folgende Tabelle zeigt die Nebenerkrankungen des Gesamtkollektivs.

Nebenerkrankungen	Gesamtpatientenzahl (n = 51)
COPD	9 (17,6 %)
Hypothyreose	11 (21,5 %)
Niereninsuffizienz	8 (15,6 %)
Diabetes mellitus	4 (7,8 %)
Adipositas	14 (27,4 %)
Allergien	14 (27,4 %)
regelmäßiger Alkoholkonsum	26 (54,9 %)
Raucher	24 (47,1 %)
Klappenvitien	40 (78,4%)
Herzinsuffizienz	16 (31,3%)
arterieller Hypertonus	39 (76,4%)
koronare Herzerkrankung	24 (47,0%)

Tabelle 3: Nebenerkrankungen (in %)

4.1.3 Verteilung der herzchirurgischen Eingriffe

In der Tabelle 4 sind alle herzchirurgischen Eingriffe aufgeführt. Die Herzklappenoperationen liegen prozentual vor den ACVB-Operationen (Aortokoronare Bypassoperationen), den Kombinationseingriffen und den Eingriffen an der Aorta ascendens.

Herzchirurgische Eingriffe	Gesamtzahl (n = 51) / prozentuale Verteilung
Aortokoronare Bypassoperationen (ACVB)	n=10 / 19,6 %
Herzklappeneingriffe	n=19 / 37,2 %
Eingriffe bei Aneurysma der Aorta ascendens	n=3 / 5,8 %
Kombinationseingriffe (ACVB plus Herzklappenoperationen)	n=7 / 13,7 %

Tabelle 4: Herzchirurgische Eingriffe

4.1.4 Perioperative und postoperative Daten

Perioperative und postoperative Daten	Gesamtpatientenzahl (n = 51)
Hypothermer Kreislaufstillstand (in Prozent)	13,7 (7/51)
HLM – Dauer (in Minuten)	121,6 (52-375)
Aortenklemmzeit (in Minuten)	138,3 (38-185)
Reperfusionzeit (in Minuten)	29,35 (5-143)
OP-Dauer (in Minuten)	236,07 (105-458)
Minimale Temperatur (in Grad Celsius)	33,31 (23-37)
Blutverlust (in ml)	1247 (300-4000)
Narkosedauer (in Minuten)	339,1 (195-624)
Nachbeatmungszeit (in Stunden)	11,91 (3,25-47)
Intensivbetreuung (Tage)	3,83 (2-8)
Gesamtliegedauer (Tage)	14,22 (10-22)

Tabelle 5: Operationsdaten und postoperativer Verlauf des Gesamtkollektivs (Median und Interquartile)

4.2 Inzidenz der POCD

4.2.1 Messergebnisse mit Hilfe der Standardabweichung

Zunächst wurde die POCD-Inzidenz mit Hilfe der Standardabweichung berechnet. Dabei wurden alle Patienten als POCD-positiv bewertet, die in mindestens 20% der postoperativen Messungen eine Verschlechterung um zumindest eine Standardabweichung hatten. Für jeden der 51 Patienten wurde überprüft, ob sich postoperativ eine Verschlechterung um eine Standardabweichung bei der jeweiligen Messung ergab. War dies in mindestens 4 von 19 (21 %) Messungen der Fall, wurde der Patient als POCD-positiv gewertet.

Mit dieser Auswertungsmethode konnten 13 Patienten als POCD-positiv ermittelt werden (25,5 %) im Gegensatz zu 38 Patienten (74,5 %) mit dem Resultat POCD-negativ.

	<i>n</i> = 51	
	Mittelwert	Standardabweichung
VLT – 1 [Richtige]	8,88	3,08
VLT – 2 [Richtige]	10,90	2,98
VLT – 3 [Richtige]	12,23	2,49
VLT – 4 [Richtige]	10,80	3,82
SCW – 1 [Zeit / Sek.]	17,96	4,77
SCW – 2 [Zeit / Sek.]	25,96	7,41
SCW – 3 [Zeit / Sek.]	2,68	3,48
SCW – 1 [Fehler]	0,02	0,14
SCW – 2 [Fehler]	0,43	0,64
SCW – 3 [Fehler]	2,68	3,48

Tabelle 6: Standardabweichungen präoperativ

	<i>n = 51</i>	
	Mittelwert	Standardabweichung
LDST [Richtige]	124,80	0,56
CST – 1 [Zeit / Sek.]	24,00	6,25
CST – 2 [Zeit / Sek.]	30,86	14,21
CST – 3 [Zeit / Sek.]	43,92	23,05
CST – 4 [Zeit / Sek.]	7,19	5,26
CST – 1 [Fehler]	0	0
CST – 2 [Fehler]	0,39	0,66
CST – 3 [Fehler]	0,72	1,49
CST – 4 [Fehler]	0,02	0,14

Tabelle 7: Standardabweichungen präoperativ

4.2.2 Messergebnisse mit Hilfe der 20-20-Methode

In der Auswertung der kognitiven Funktionstests wurde als weitere Testauswertungsmethode die 20-20-Methode verwendet. Als POCD-positiv wurden hier diejenigen Patienten klassifiziert, die postoperativ eine mindestens 20-prozentige Verschlechterung in zumindest 20 % der Tests aufwiesen.

Es konnten 18 von 51 Patienten (35,3 %) mit dieser Auswertungsmethode als POCD-positiv identifiziert werden; 64,7 % (33 von 51 Patienten) wiesen hingegen keine POCD am siebenten Tag postoperativ auf.

Erklärt wird die Berechnung in folgendem Beispiel:

Beispielpatient: CHC-23	präoperativ (Base-line)	postoperativ (8 Tage nach OP)	20-prozentige Verschlechterung
VLT [Richtige]	15	26	nein
SCW [Zeit in Sek.]	89	109	ja
SCW [Fehler]	2	0	nein
LDST [Richtige]	125	125	nein
CST [Zeit in Sek.]	110	137	ja
CST [Fehler]	2	0	nein
Summe der um 20% verschlechterten postoperativen POCD-Messungen			2/6 =33,3%

Tabelle 8: Beispiel 20-20-Methode

Sowohl im SCW-Test auf Zeit als auch im CST-Test auf Zeit ergaben sich bei diesem Patienten 20-prozentige Verschlechterungen. In der Summe waren 33,3 % (2/6) der Testergebnisse um 20 % verschlechtert. Im Gesamtergebnis wurde der Patient deshalb als POCD-positiv gewertet.

4.3 Gruppenunterschiede der POCD

Um in dieser Studie die Risikofaktoren für das Entstehen einer POCD zu identifizieren, werden im Folgenden die POCD-positiven und die POCD-negativen Patienten unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Testauswertungsmethoden, der Standardabweichungsmethode und der 20-20-Methode, betrachtet.

4.3.1 Gruppenunterschiede in Bezug zur Standardabweichungsmethode

In den folgenden Tabellen sind die Patientengruppen ‚POCD-positiv‘ und ‚POCD-negativ‘ gegeneinander aufgetragen, um mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson

bei kategorialen Variablen und dem Mann-Whitney-U-Tests bei quantitativen Variablen Gruppenunterschiede im Sinne von Risikofaktoren festzustellen.

4.3.1.1 Basischarakteristika und Begleiterkrankungen

Die Patienten, die eine POCD aufweisen, sind im Median um 6,3 Jahre älter. Im Vergleich zu den POCD-negativen Patienten gibt es diesbezüglich einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,05$).

Gruppenunterschiede	POCD ($n = 13$)	nPOCD ($n = 38$)	<i>p-Wert</i>
Alter (Mittelwert in Jahren)	70 (50-81)	63,7 (40-81)	0,038
Gewicht (Mittelwert in kg)	78,5 (60-113,5)	81,9 (50-130)	n. s.
Größe (Mittelwert in cm)	171 (156-180)	174,1 (154-195)	n. s.
Body-Mass-Index (Mittelwert)	26,6 (19,5-35,4)	26,95 (19,5-40)	n. s.
Raucher (Prozent)	46 % (6/13)	47 % (18/38)	n. s.
Regelmäßiger Alkoholkonsum (Prozent)	54 % (7/13)	47 % (18/38)	n. s.
ASA-4-Klassifikation (Prozent)	92 % (12/13)	84 % (32/38)	n. s.
Geschlecht (Prozentualer Anteil Männer)	77 % (10/13)	74 % (28/38)	n. s.
Geschlecht (Prozentualer Anteil Frauen)	23 % (3/13)	26 % (10/38)	n. s.

Tabelle 9: Basischarakteristika - Standardabweichung

Gruppenunterschiede	POCD (n = 13)	nPOCD (n = 38)	p-Wert
Adipositas	23 % (3/13)	31 % (12/38)	n. s.
Herzinsuffizienz	23 % (3/13)	72 % (13/38)	n. s.
Allergien	15 % (2/13)	31 % (12/38)	n. s.
Hypothyreose	15 % (2/13)	23 % (9/38)	n. s.
Diabetes mellitus	7,7 % (1/13)	7,9 % (3/38)	n. s.
COPD	30,7 % (4/13)	15,1 % (5/38)	n. s.
Niereninsuffizienz	7,7 % (1/13)	18,4 (7/38)	n. s.
Arterieller Hypertonus	84,6 (11/13)	75,7 (28/37)	n. s.
koronare Herzerkrankung	53,8 (7/13)	47,2 (17/36)	n. s.
Klappenvitien	84,6 (11/13)	76,3 (29/38)	n. s.

Tabelle 10: Begleiterkrankungen - Standardabweichung

4.3.1.2 Perioperative und postoperative Gruppenunterschiede

Es zeigte sich, dass die POCD-positiven Patienten im Median eine signifikant längere Dauer der Herz-Lungenmaschine sowie eine längere Aortenklemmzeit aufwiesen. Außerdem wurden signifikant mehr Patienten in einem hypothermen Kreislaufstillstand operiert.

Gruppenunterschiede	POCD (n = 13)	nPOCD (n = 38)	p-Wert
Hypothermer Kreislaufstillstand (Prozent)	30 % (4/13)	8 % (3/38)	0,039
HLM – Dauer (Minuten)	136 (88-215)	114 (52-375)	0,023
Aortenklemmzeit (Minuten)	92 (55-138)	77 (38-185)	0,024
Reperfusionzeit (Minuten)	27 (16-49)	30 (5-143)	n. s.
OP-Dauer (Minuten)	253 (166-378)	230 (105-458)	n. s.
Minimale Temperatur (Grad Celsius)	31,3 (23-36,4)	34 (24-37)	n. s.
Blutverlust (ml)	1230 (500-3000)	1252 (300-4000)	n. s.
Narkosedauer (Minuten)	354 (297-520)	333 (195-624)	n. s.
Nachbeatmungszeit (Stunden)	750 (209-1200)	695 (695-2820)	n. s.
Intensivbetreuung (Tage)	4,58 (2-7)	3,59 (2-7)	n. s.
Gesamtliegedauer (Tage)	14,83 (12-22)	14 (10-22)	n. s.

Tabelle 11: Perioperative und postoperative Gruppenunterschiede - Standardabweichung

4.3.2 Gruppenunterschiede in Bezug zur 20-20-Methode

Mit der 20-20-Methode konnten ebenfalls signifikante Gruppenunterschiede ermittelt werden. Diese unterschieden sich zum Teil jedoch von denen, die mit der Standardabweichungsmethode berechnet wurden.

4.3.2.1 Basischarakteristika und Begleiterkrankungen

Gruppenunterschiede	POCD (<i>n</i> = 18)	nPOCD (<i>n</i> = 33)	<i>p</i> -Wert
Alter (Jahre)	69,88 (50-81)	62,87 (40-81)	0,012
Gewicht (kg)	78,86 (60-113,5)	82,21 (50-130)	n. s.
Größe (cm)	171,70 (156-180)	174,1 (154-195)	n. s.
Body-Mass-Index	26,75 (19,47-35,42)	26,95 (19,53-40,12)	n. s.
Raucher (Prozent)	44 % (8/18)	48 % (16/33)	n. s.
Regelmäßiger Alkoholkonsum (Prozent)	50 % (9/18)	48 % (16/33)	n. s.
ASA-4-Klassifikation (Prozent)	100 % (18/18)	78,8 % (26/33)	0,037
Geschlecht (Anteil Männer in Prozent)	78 % Männer (14/18)	73 % Männer (24/33)	n. s.
Geschlecht (Anteil Frauen in Prozent)	22 % Frauen (4/18)	27 % Frauen (9/33)	n. s.

Tabelle 12: Basisdaten 20-20-Methode

Die mit Hilfe der 20-20-Methode als POCD-positiv getesteten 18 Patienten waren im Median 7,01 Jahre signifikant älter.

Auch zeigte sich eine höhere ASA-Klassifikation. Alle POCD-positiven Patienten erfüllten die ASA-4-Klassifikation. Bei den POCD-negativen Patienten wiesen hingegen nur 78,8 % die ASA-4-Klassifikation auf.

Lediglich 5,6 % der Probanden der POCD-positiven Gruppe hatten eine Schilddrüsenunterfunktion. In der POCD-negativ-Gruppe hingegen waren es 30 %. Diesbezüglich konnte ebenfalls ein signifikanter Gruppenunterschied berechnet werden.

Gruppenunterschiede	POCD (<i>n</i> = 18)	nPOCD (<i>n</i> = 33)	<i>p</i> -Wert
Adipositas	28 % (5/18)	30 % (10/33)	n. s.
Herzinsuffizienz	22 % (4/18)	36 % (12/33)	n. s.
Allergiker	33,3 % (6/18)	24 % (8/33)	n. s.
Hypothyreose	5,6 % (1/18)	30 % (10/33)	0,040
Diabetes mellitus	16,6 % (3/18)	3,1 % (1/33)	n. s.
COPD	16,6 % (3/18)	18,2 % (6/33)	n. s.
Niereninsuffizienz	22,2 % (4/18)	12,1 % (4/33)	n. s.
Arterieller Hypertonus	83,3 % (15/18)	75 % (24/33)	n. s.
Koronare Herzerkrankung	38,9 % (7/18)	54,4 % (17/31)	n. s.
Klappenvitien	83,3 % (15/18)	75,8 % (25/38)	n. s.

Tab. 13 Nebenerkrankungen 20-20-Methode

4.3.2.2 Perioperative und postoperative Gruppenunterschiede

Gruppenunterschiede	POCD (<i>n</i> = 18)	nPOCD (<i>n</i> = 33)	<i>p</i> -Wert
Hypothermer Kreislaufstillstand (Prozent)	11,8 % (2/18)	15,1 % (5/13)	n. s.
HLM – Dauer (Minuten)	130 (55-375)	117 (52-246)	n. s.
Aortenklemmzeit (Minuten)	83 (41-185)	78 (38-165)	n. s.
Reperfusionzeit (Minuten)	28 (11-73)	29 (5-143)	n. s.
OP-Dauer (Minuten)	240,6 (161-458)	233 (105-421)	n. s.
Minimale Temperatur (Grad Celsius)	32,9 (25,4-36,8)	33,5 (23-37)	n. s.
Blutverlust (ml)	1176 (500-2000)	1270 (500-4000)	n. s.
Narkosedauer (Minuten)	343 (239-544)	336 (195-624)	n. s.
Nachbeatmungszeit (Stunden)	12,5 (5,8-22)	11,3 (3,25-4,7)	n. s.
Intensivbetreuung (Tage)	4 (2-6)	3,75 (2-7)	n. s.
Gesamtliegedauer (Tage)	13,8 (10-18)	14,4 (10-22)	n. s.

Tabelle 14: Perioperative und postoperative Gruppenunterschiede bei der 20-20-Methode

5 Diskussion

Die in dieser Arbeit dargestellten Daten sind Teilergebnisse der prospektiven multizentrischen Observationsstudie CESARO (clinicaltrials.gov: ID NCT 01964274) (Publikation: Müller et al. EJA 2018). Alle Patienten, die sich einem elektiven herzchirurgischen Eingriff unterzogen, erhielten eine kognitive Funktionstestung mittels eines internationalen Testverfahrens einen Tag präoperativ sowie sieben Tage nach der Operation.

- 1.) Dabei konnte erstmalig für ein herzchirurgisches Patientenkollektiv am Campus Großhadern der LMU München eine POCD-Inzidenz von 25 bis 35% nachgewiesen werden. Die unterschiedlichen Inzidenzen ergeben sich aus den zwei verschiedenen Testauswertungsverfahren, die angewandt wurden. Dabei konnten eine Inzidenz von 25 % mit Hilfe der Standardabweichungsmethode und eine Inzidenz von 35 % mit Hilfe der 20-20-Methode identifiziert werden.
- 2.) Zudem scheinen das Alter, die ASA-Klassifikation, die Dauer der Herz-Lungenmaschine, die Dauer der Aortenklemmzeit sowie ein erforderlicher hypothermer Kreislaufstillstand für das Auftreten einer POCD verantwortlich zu sein.
- 3.) Outcomeparameter wie die postoperative intensivstationäre Aufenthaltsdauer und die Krankenhausedauer scheinen durch das Auftreten einer POCD nicht beeinflusst zu werden.

5.1 Inzidenz der POCD

In der vorliegenden Untersuchung konnte erstmalig unter Verwendung der international anerkannten ISPOCD-Testbatterie an einem herzchirurgischen Patientenkollektiv nachgewiesen werden, dass die Inzidenz einer POCD nach herzchirurgischen Eingriffen unter Verwendung der Herz-Lungenmaschine je nach gewählter Testmethode zwischen 25 % (Standardabweichung) und 35 % (20-20-Methode) liegt.

Mit der Standardabweichungsmethode und der 20-20-Methode gibt es dafür zwei verschiedene statistische Methoden, die jedoch im gleichen Datenset verschiedene Inzidenzen ermittelt haben. Diese reichten von 25,49 bis 35,29 % (88).

Auch andere Studien mit herzchirurgischem Patientenkollektiv wie die von Lewis et al. aus dem Jahr 2006 kamen mit dieser Methode zu ähnlichen Resultaten (26,3 %) (78). Das Ergebnis mit dieser Methode liegt fast 10 % unter dem mit der 20-20-Methode gemessenen in der vorliegenden Untersuchung. Dies kann mitunter daran liegen, dass die Standardabweichungsmethode eine niedrigere Sensitivität hat als die 20-20-Methode. In einer Fall-Kontroll-Studie von Lewis et al aus dem Jahr 2006 erwies sich diese Methode allerdings als weniger spezifisch. Dabei wurde im Vergleich zur 20-20-Methode eine größere Anzahl von Patienten mit einer POCD in der gesunden Kontrollgruppe ermittelt (78).

In der vorliegenden Untersuchung wurden insgesamt pro Patient vor und nach der Operation 19 verschiedene Messungen durchgeführt (vier Messungen des VLT, sechs Messungen des SCW-Tests, eine Messung LDST und acht Messungen des CST).

Ein Patient wurde als kognitiv eingeschränkt bewertet, sofern sich seine postoperative kognitive Leistung in mehr als 20 % der Messungen (20 % von 19 ergibt 3,8) um mindestens eine Standardabweichung verschlechterte.

5.1.1 Inzidenz mit Hilfe der 20-20-Methode

Mit dieser Methode konnten 18 von 51 Patienten als POCD-positiv gewertet werden. Dies entspricht einem Prozentsatz von 35. In der Studie von Lewis et al. aus dem Jahr 2006 konnten auf diese Weise 51,9 % der Patienten als kognitiv eingeschränkt beurteilt werden (78).

Vergleichende Studien empfehlen die Anwendung der 20-20-Methode aufgrund der höheren Sensitivität bei der Aufdeckung postoperativer kognitiver Defizite im Vergleich zu anderen Regeln inklusive der Standardabweichungsmethode (88). In einer anderen Studie jedoch wurde der 20-20-Methode eine niedrige Spezifität zugeschrieben, da diese in einer gesunden nicht chirurgischen Kontrollgruppe 15,9 % der Probanden als POCD-positiv klassifizierte (67). Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei Kontrollgruppenpatienten, die keiner Operation unterzogen werden, bereits

vorbestehende kognitive Einschränkungen bestehen können, die im Verlauf zu einer Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit führen (89).

Da die 20-20-Methode für jedes Individuum eine Veränderung anders definiert, ausgehend von der präoperativen Leistung, ist die Darstellung jedes einzelnen Wertes beziehungsweise jeder einzelnen Rechnung nicht angebracht (78). Da diese Methode der Auswertung individueller auf jeden Patienten ausgerichtet ist, eignet sie sich möglicherweise besser als die Kontrollgruppenauswertung, da hier die individuellen Veränderungen nicht berücksichtigt werden.

5.2 Risikofaktoren der POCD

Es zeigte sich bei beiden Testmethoden, dass die POCD-positiven Patienten signifikant älter waren.

Das deckt sich mit früheren Untersuchungen, die zeigen konnten, dass das Alter ein relevanter Risikofaktor ist. Moller et al. konnten bereits in der ISPOCD1-Studie das erhöhte Patientenalter als Risikofaktor für eine POCD nachweisen (23). Auch Monk et al. gelangten zu diesem Resultat (14).

Bei folgenden Daten gab es signifikante Gruppenunterschiede:

- Alter
- ASA-Klassifikation
- HLM-Dauer
- Aortenklemmzeit
- Hypothermer Kreislaufstillstand

5.2.1.1 Alter

Patienten, die eine POCD aufweisen, sind signifikant älter als Patienten ohne POCD.

Das Patientenalter ist ein entscheidender Risikofaktor für eine POCD. So belegten schon Moller et al., dass das höhere Lebensalter einen Risikofaktor für das Auftreten einer POCD darstellt (23).

Mit fortschreitendem Alter nehmen die Gehirnleistung und die zerebrale Kompensationsfähigkeit ab (90).

Die kognitive Reserve verringert sich mit zunehmendem Alter. Das bedeutet, dass bestimmte geistige Potenziale, die der Mensch im mittleren Lebensalter nicht braucht, die jedoch im höheren Alter von Notwendigkeit sind, konstant nachlassen. Je besser die Gehirnreserven eines Menschen sind, desto länger können pathologische Prozesse wie eine Demenz kompensiert werden, sodass Verminderungen der geistigen Leistungsfähigkeit noch nicht erkennbar werden. Eine rege geistige Tätigkeit, ein intaktes Sozialleben, ein hohes Bildungslevel, ein gutes Sprachvermögen sowie berufliche Fähigkeiten verbessern die kognitiven Kompensationsstrategien, die wiederum die kognitive Reserve vergrößern (91).

Dadurch, dass medizinische Fortschritte und die demographische Entwicklung die Menschen immer älter werden lassen und diese sich im Verlauf vermehrt größeren operativen Eingriffen unterziehen müssen, gewinnt die POCD-Systematik zunehmend an klinischer Relevanz (92).

5.2.1.2 ASA-Klassifikation

Alle eingeschlossenen Patienten waren entweder klassifiziert nach ASA-III oder ASA-IV. Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den POCD-positiven und den POCD-negativen Patientenkollektiven ermittelt werden.

Alle kognitiv eingeschränkten Patienten (18/18 = 100 %) wurden im Vorfeld der Operation als ASA-IV klassifiziert. Bei den Patienten ohne kognitive Verluste waren es nur 78 % (26/33). Auch Monk et al. konnten in einer prospektiven Kohortenstudie aus dem Jahr 2008 nachweisen, dass ein höheres präoperatives ASA-Stadium das Risiko einer POCD erhöht (14).

Gemäß der ASA-Klassifikation werden unter anderem folgende Erkrankungen dem Stadium IV zugeordnet (93):

- Eine dauerhafte kardiale Ischämie,
- eine ernsthafte Herklappendysfunktionen,
- eine schwere Verminderungen der Ejektionsfraktion und
- eine Sepsis.

Eine zerebrale Hypoperfusion, die unter anderem bei einem niedrigen kardialen Auswurf sowie einer Hypotension auftreten kann, verursacht kognitive Defizite

insbesondere der Aufmerksamkeit und des Erinnerungsvermögens (94) und kann somit eine POCD auslösen.

5.2.1.3 HLM-Dauer und Aortenklemmzeit

In der vorliegenden Studie hatten die Patienten in der 20-20-Methode, welche die meisten POCD-positiven Patienten identifizieren konnte, eine signifikant längere HLM- und Aortenklemmdauer im Vergleich zu den POCD-negativen Patienten.

Der Einsatz der Herz-Lungenmaschine kann eine periphere Entzündungsreaktion auslösen. Man geht davon aus, dass operative Eingriffe, besonders bei Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine, einen peripheren Entzündungsprozess auslösen (95). Es kommt zur Ausschüttung von Zytokinen, die über vagale Afferenzen oder die Blut-Hirn-Schranke in den Mikroglia des Gehirns die Produktion von weiteren inflammatorischen Zytokinen induzieren (96). Diese Mikrogliaantwort wird normalerweise durch eine zentrale cholinerge Inhibition reguliert. Liegt also eine reduzierte cholinerge Inhibition im zentralen Nervensystem vor, wie bei einem Mangel an Acetylcholin, kann es zu einer vermehrten Mikrogliaaktivierung mit einem erhöhtem Risiko für eine POCD kommen (97).

Neben dem Einfluss auf den Acetylcholinabbau und damit auf die vermutete neuroinflammatorische Modulation (66) haben die Cholinesterasen einen Einfluss auf den Abbaustoffwechsel verschiedener Substanzen und Medikamente. Somit könnten die Plasmacholinesterasen eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der kognitiven Dysfunktion einnehmen, indem sie einerseits die Immunantwort durch den Abbau des Acetylcholins und andererseits den Stoffwechsel pathophysiologisch relevanter Pharmaka beeinflussen (98).

5.2.1.4 Hypothermer Kreislaufstillstand

Es wurden 30 % der POCD-positiven Patienten im hypothermen Kreislaufstillstand mit selektiver Hirnperfusion operiert. Bei den kognitiv nicht eingeschränkten Patienten waren es hingegen nur 8 %.

Der tiefe hypotherme Kreislaufstillstand ist eine Technik, bei der ein Körper auf 15-20 Grad Celsius abgekühlt wird. Dies wird durchgeführt, um bestmögliche Operationsbedingungen zu schaffen und das Gehirn zu schützen. Die meisten herzchirurgischen Operationen können erfolgreich mit Hilfe einer Herz-Lungenmaschine unter Einsatz einer Kardioplegielösung zur Herbeiführung eines transienten Herzstillstandes durchgeführt werden (99, 100).

In manchen Situationen jedoch erfordert eine Operation die komplette Einstellung des systemischen Kreislaufs. Um die Organfunktionen aufrechtzuerhalten, wird der Körper in eine tiefe Hypothermie versetzt. Diese Technik ermöglicht bessere Operationsbedingungen, wobei die Folgen einer Organminderperfusion reduziert werden können. Neben dem Gehirn können somit auch andere Organe vor einer Ischämie geschützt werden (100).

Nach Herzoperationen in tiefer Hypothermie mit Kreislaufstillstand kommt es häufig zu einer POCD. Insbesondere die Kurz- und die Langzeiterinnerung sowie die Informationsbearbeitung sind davon betroffen (101). Jungwirth et al. konnten im Jahr 2006 in einer experimentellen Studie mit männlichen Ratten herausstellen, dass ein Zusammenhang zwischen tiefer Hypothermie mit Kreislaufstillstand und einer Verminderung der motorischen Leistungen sowie der kognitiven Funktionen besteht (102).

Neurologische Verletzungen sind die ernsthaftesten Folgen eines Kreislaufstillstands in tiefer Hypothermie. Dabei kann es zu vorübergehenden neurologischen Defiziten kommen, aber auch zu irreversiblen neurologischen Verletzungen. Die postoperative Mortalität erhöht sich als Folge der neurologischen Verletzungen. Außerdem ist eine kognitive Einschränkung eine häufige Langzeitfolge für die Überlebenden. Dabei reicht das Spektrum der neurologischen Schäden von fast nicht wahrnehmbaren Veränderungen der kognitiven Fähigkeiten und des Verhaltens der Patienten bis hin zum Koma. Ursächlich für diese fokalen und auch diffusen Verletzungen sind wahrscheinlich die Unterbrechung des Blutflusses gefolgt von Embolien und Gasbläschen (103, 104).

5.3 Fehlermöglichkeiten

5.3.1 Lerneffekte

Dadurch, dass die Patienten die Tests mehrfach absolvierten, könnten sich Lerneffekte eingestellt haben (105). Obwohl keine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit erfolgt ist, können sich bessere Testwerte im postoperativen Durchgang ergeben haben. Wie stark dies zur Geltung kommt, hängt davon ab, wie viel Zeit zwischen den verschiedenen Testungen liegt. Außerdem beeinflussen das Alter des Patienten, die individuelle Leistungsfähigkeit, die Anzahl der Durchführungen sowie die Schwierigkeit des Tests den Lerneffekt (67, 106).

Wird dieser Lerneffekt nicht berücksichtigt, ist es möglich, dass ein kognitives Defizit nicht erkannt wird, da die Patienten gegebenenfalls sogar ein besseres Testergebnis als zuvor hatten (107). Das bedeutet, ein tatsächlich stattgefundener Abfall der kognitiven Leistungsfähigkeit wird durch den Lerneffekt verdeckt und eventuell überkompensiert. In der Literatur wird daher oftmals gefordert, diesen Lerneffekt zu berücksichtigen (67, 75).

Zur Minimierung dieses Effekts könnte man zum einen Tests verwenden, die einen niedrigen Lerneffekt haben, zum anderen könnte man mit sogenannten Parallelversionen arbeiten, bei denen zum Beispiel Wörter, Zahlen oder Buchstaben beim zweiten Durchgang ausgetauscht werden (67, 75).

Eine andere Möglichkeit zur Reduzierung des Lerneffekts ist die Erstellung einer Kontrollgruppe. Eine solche müsste im gleichen Test-Retest-Intervall untersucht werden und sollte aus Personen mit ähnlichen Eigenschaften bezüglich Grunderkrankung und Alter bestehen. Als zentrales Unterscheidungsmerkmal würde diese Gruppe jedoch keiner Operation unterzogen. Um eine vom Lerneffekt bereinigte Statistik zu erhalten, müsste man von der Patientengruppe die durchschnittliche Ergebnissteigerung der Kontrollgruppe subtrahieren (106).

5.3.2 Störfaktoren

Nach Möglichkeit sollten die POCD-Messungen schon eine oder zwei Wochen vor der Operation stattfinden, damit der Einfluss von Angst und Müdigkeit auf die kognitive Leistungsfähigkeit vermindert wird (67). Dies war in der Praxis jedoch nicht

durchführbar, da die Patienten in der Regel erst am Tag vor der Operation stationär aufgenommen und in die Studie eingeschlossen wurden.

Die Tests sollten sowohl prä- als auch postoperativ unter den gleichen Bedingungen stattfinden (75). Außerdem sollten diese in einem separaten, ruhigen Raum und stets gleichen Uhrzeit erfolgen, um Auswirkungen auf die kognitive Leistung durch Lärm oder tageszeitbedingte Schwankungen zu minimieren (67). Dies war, insbesondere nach der Operation, praktisch häufig nicht realisierbar. Einige Patienten befanden sich am achten Tag postoperativ noch auf Intensivstation, sodass die Tests im Liegen durchgeführt werden mussten. Eine Mobilisation in eine sitzende Position war nicht möglich, ebenso wenig wie die Mobilisation in ein anderes Zimmer. Auch die Durchführung zur selben Tageszeit war erschwert, da die Patienten oftmals nicht in der Lage waren, zu gegebenem Zeitpunkt teilzunehmen, weil sie beispielsweise schliefen, sich indisponiert zeigten oder gar nicht auffindbar waren. Infolgedessen mussten die postoperativen Tests zeitlich teilweise vorgezogen beziehungsweise verschoben werden. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurde dadurch eingeschränkt.

6 Zusammenfassung

6.1 Herzchirurgie

In Deutschland werden jährlich rund 100 000 Herzoperationen durchgeführt. Am häufigsten sind mit 40 006 Eingriffen die Aortokoronaren Bypassoperationen und mit 22 335 Eingriffen die Herzklappenoperationen (108).

Spezifische Risiken dabei sind neben Vorhofflimmern, Schlaganfällen und Wundinfektionen auch neurologische und neurokognitive Ausfälle (109–112).

6.2 Postoperative kognitive Dysfunktion (POCD)

Bei der POCD kommt es nach einer Operation zu einer verminderten kognitiven Leistungsfähigkeit (48). Diese transiente Störung betrifft vorwiegend ältere Menschen (49).

Mögliche Folgen der POCD sind ein verlängerter Krankenhausaufenthalt, ein erhöhter Pflegeaufwand, eine verlängerte Inanspruchnahme von Sozialleistungen, das vorzeitige Verlassen des Arbeitsmarktes sowie ein erhöhter Bedarf an Unterstützung im Alltag (23,50). Außerdem konnte eine erhöhte Mortalität bei den Betroffenen festgestellt werden (14).

Studien zur Inzidenz der POCD kamen auf Werte von ‚nicht nachweisbar‘ (113) bis hin zu 53 % (26). Dieser Höchstwert von 53% wurde bei Patienten ermittelt, die sich einer Herzoperation unterzogen, und unterstreicht somit die besondere Bedeutung der POCD in der Herzchirurgie (114).

Der Hauptrisikofaktor für die Entstehung dieser Symptomatik ist das Alter. Weitere Einflussfaktoren sind vorbestehende zerebrovaskuläre Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, ein niedriges Bildungsniveau, die ASA-Klassifikation, eine präoperative Benzodiazepin-Gabe, die Art des Eingriffs, eine lange Allgemeinanästhesie, postoperative respiratorische Komplikationen, postoperative Infektionen, postoperative Schmerzen, die Dauer des Krankenhausaufenthaltes und das Auftreten eines Delirs (14, 44, 45, 58). Hinzu kommen bei den herzchirurgischen Patienten

der iatrogen herbeigeführte Herzstillstand unter Einsatz der Herz-Lungenmaschine und die mikroembolischen Komplikationen (8, 44, 58).

Es gibt verschiedene neuropsychologische Tests zur Detektion einer POCD (77). Die in dieser Studie durchgeführten neurokognitiven Tests dienen dabei als Referenzmethode (14, 23, 24, 67, 68).

6.3 Ergebnisse der Studie

Um die Inzidenz und die Risikofaktoren der POCD herauszufinden, wurden 81 herzchirurgische Patienten in diese prospektive Kohortenstudie aufgenommen. Davon wurden 30 ausgeschlossen, die restlichen 51 Patienten gingen in die Bewertung mit ein. Zur Berechnung der Inzidenz wurden zwei verschiedene Verfahren angewendet, zum einen die Berechnung mit Hilfe der Standardabweichung und zum anderen die Berechnung anhand der 20-20-Methode. Mit dem ersten Verfahren konnte eine Inzidenz von 25,49 % ermittelt werden mit dem zweiten eine Inzidenz von 35,3 %. Anschließend wurden die Patientengruppen ‚POCD-positiv‘ und ‚POCD-negativ‘ auf signifikante Gruppenunterschiede untersucht. Dabei ergaben sich zwischen den beiden Messverfahren Differenzen. Mit der Standardabweichungsmethode konnten folgende signifikante Gruppenunterschiede ermittelt werden: Patienten, die an einer POCD litten waren durchschnittlich älter. Außerdem waren der Einsatz der Herz-Lungenmaschine ebenso wie die Dauer der Aortenklemmzeit verlängert. Des Weiteren wurde öfters ein hypothermer Kreislaufstillstand erzeugt. Es gab zwischen POCD-positiven und -negativen Patienten keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Verweildauer auf der Intensivstation und hinsichtlich des gesamten Krankenhausaufenthaltes.

Ob und wie weit die POCD Einfluss auf das alltägliche Leben der Patienten hat ist bisher nicht absehbar. Dafür bedarf es weiterer Testungen, insbesondere mit Blick auf die Beeinträchtigung der Lebensqualität der Betroffenen. Die Identifikation weiterer Risikofaktoren und Einflussfaktoren, die zum Auftreten einer POCD beitragen, ist zudem von großer Bedeutung, auch um das perioperative Management anzupassen.

7 Literaturverzeichnis

1. Bildung B für politische. demografischer Wandel | bpb [Internet]. bpb.de. [zitiert 30. November 2019]. Verfügbar unter: <http://www.bpb.de/nachschlagen/lexika/lexikon-der-wirtschaft/240461/demografischer-wandel>
2. Sterbefälle und Lebenserwartung [Internet]. Statistisches Bundesamt. [zitiert 30. November 2019]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Sterbefaelle-Lebenserwartung/_inhalt.html
3. Fulmer T, Guadagno L, Bitondo Dyer C, Connolly MT. Progress in elder abuse screening and assessment instruments. J Am Geriatr Soc. Februar 2004;52(2):297–304.
4. GermanHeartSurgeryReport2016.pdf [Internet]. [zitiert 26. Oktober 2018]. Verfügbar unter: <https://www.dgthg.de/sites/default/files/GermanHeartSurgeryReport2016.pdf>
5. Bridgewater B et al. Bridgewater B et al. Fourth EACTS Adult Cardiac Surgical Database Report. 2010. 2010.
6. Zimmermann C, Wißmann P. Auf dem Weg mit Alzheimer: Wie sich mit einer Demenz leben lässt. Mabuse-Verlag; 2017. 151 S.
7. Birbaumer N, Schmidt RF. Kognitive Funktionen und Denken. In: Schmidt RF, Herausgeber. Neuro- und Sinnesphysiologie [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1995 [zitiert 3. März 2019]. S. 437–50. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-662-22217-1_19
8. Hanning CD. Postoperative cognitive dysfunction. Br J Anaesth. 7. Januar 2005;95(1):82–7.
9. Chung F, Assmann N. Car accidents after ambulatory surgery in patients without an escort. Anesth Analg. März 2008;106(3):817–820, table of contents.
10. Rundshagen I. Postoperative Cognitive Dysfunction. Dtsch Arztebl Int. Februar 2014;111(8):119–25.
11. Saller T, Dossow V von, Zwißler B. Kognitive Störungen nach OP und Anästhesie. Klin. Mai 2018;47(05):199–204.
12. Thieme E-Journals - Der Klinikarzt / Abstract [Internet]. [zitiert 26. Oktober 2018]. Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/a-0608-8938.pdf>
13. Monk TG, Price CC. Postoperative cognitive disorders. Curr Opin Crit Care. August 2011;17(4):376–81.
14. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM,

u. a. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. Januar 2008;108(1):18–30.

15. ICD-10-GM-2016 F05.1 Delir bei Demenz ICD10 [Internet]. [zitiert 11. Juli 2016]. Verfügbar unter: <http://www.icd-code.de/icd/code/F05.1.html>

16. Norkienė I, Ringaitienė D, Kuzminskaitė V, Šipylaitė J. Incidence and Risk Factors of Early Delirium after Cardiac Surgery. *BioMed Res Int* [Internet]. 2013 [zitiert 8. November 2016];2013. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3786514/>

17. Xue P, Wu Z, Wang K, Tu C, Wang X. Incidence and risk factors of postoperative delirium in elderly patients undergoing transurethral resection of prostate: a prospective cohort study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 12. Januar 2016;12:137–42.

18. Lipowski ZJ. Delirium (acute confusional states). *JAMA*. 2. Oktober 1987;258(13):1789–92.

19. Crimi C, Bigatello LM. The Clinical Significance of Delirium in the Intensive Care Unit. *Transl Med UniSa*. 18. Januar 2012;2:1–9.

20. O’Keeffe ST, Lavan JN. Clinical significance of delirium subtypes in older people. *Age Ageing*. März 1999;28(2):115–9.

21. Coburn M, Fahlenkamp A, Zoremba N, Schaelte G. Postoperative kognitive Dysfunktion. *Anaesthesist*. 1. Februar 2010;59(2):177–85.

22. ICD-10-GM-2016 F00.-* Demenz bei Alzheimer-Krankheit (G30.-+) ICD10 [Internet]. [zitiert 1. August 2016]. Verfügbar unter: http://www.icd-code.de/icd/code/F00.-*.html

23. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, u. a. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet Lond Engl*. 21. März 1998;351(9106):857–61.

24. Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, Abildstrom H, Houx P, Korttila K, u. a. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology*. Juni 2002;96(6):1351–7.

25. Linstedt U, Meyer O, Kropp P, Berkau A, Tapp E, Zenz M. Serum concentration of S-100 protein in assessment of cognitive dysfunction after general anesthesia in different types of surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. April 2002;46(4):384–9.

26. Iohom G, Szarvas S, Larney V, O’Brien J, Buckley E, Butler M, u. a. Perioperative plasma concentrations of stable nitric oxide products are predictive of cognitive dysfunction after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*. Oktober 2004;99(4):1245–1252, table of contents.

27. Ebert AD, Walzer TA, Huth C, Herrmann M. Early neurobehavioral

disorders after cardiac surgery: a comparative analysis of coronary artery bypass graft surgery and valve replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. Februar 2001;15(1):15–9.

28. Hammeke TA, Hastings JE. Neuropsychologic alterations after cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. August 1988;96(2):326–31.

29. Savageau JA, Stanton BA, Jenkins CD, Klein MD. Neuropsychological dysfunction following elective cardiac operation. I. Early assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Oktober 1982;84(4):585–94.

30. Savageau JA, Stanton BA, Jenkins CD, Frater RW. Neuropsychological dysfunction following elective cardiac operation. II. A six-month reassessment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Oktober 1982;84(4):595–600.

31. Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NE, French JM, Heaviside D, Julian DG, u. a. Early intellectual dysfunction following coronary bypass surgery. *Q J Med*. Januar 1986;58(225):59–68.

32. Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NE, French JM, Heaviside D, Julian DG, u. a. Long-term intellectual dysfunction following coronary artery bypass graft surgery: a six month follow-up study. *Q J Med*. März 1987;62(239):259–68.

33. Treasure T, Smith PL, Newman S, Schneidau A, Joseph P, Ell P, u. a. Impairment of cerebral function following cardiac and other major surgery. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 1989;3(3):216–21.

34. Stump DA, Newman SP, Coker LH, Phipps JH, Miller CC. A113 PERSISTENCE OF NEUROPSYCHOLOGICAL DEFICITS FOLLOWING CABG. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 1. September 1990;73(3A):NA-NA.

35. Murkin JM, Martzke JS, Buchan AM, Bentley C, Wong CJ. A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery. II. Neurologic and cognitive outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. August 1995;110(2):349–62.

36. Bruce KM, Yelland GW, Smith JA, Robinson SR. Recovery of cognitive function after coronary artery bypass graft operations. *Ann Thorac Surg*. April 2013;95(4):1306–13.

37. Recovery of Cognitive Function After Coronary Artery Bypass Graft Operations - pdf [Internet]. [zitiert 2. März 2019]. Verfügbar unter: [https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975\(12\)02586-6/pdf](https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975(12)02586-6/pdf)

38. Glumac S, Kardum G, Sodic L, Supe-Domic D, Karanovic N. Effects of dexamethasone on early cognitive decline after cardiac surgery: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol EJA*. November 2017;34(11):776.

39. Harris DN, Bailey SM, Smith PL, Taylor KM, Oatridge A, Bydder GM. Brain

swelling in first hour after coronary artery bypass surgery. *Lancet Lond Engl.* 4. September 1993;342(8871):586–7.

40. Schmidt R, Fazekas F, Offenbacher H, Mächler H, Freidl W, Payer F, u. a. Brain magnetic resonance imaging in coronary artery bypass grafts: a pre- and postoperative assessment. *Neurology.* April 1993;43(4):775–8.

41. Rasmussen LS, Sperling B, Abildstrøm HH, Møller JT. Neuron loss after coronary artery bypass detected by SPECT estimation of benzodiazepine receptors. *Ann Thorac Surg.* November 2002;74(5):1576–80.

42. Gao L, Taha R, Gauvin D, Othman LB, Wang Y, Blaise G. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Chest.* November 2005;128(5):3664–70.

43. Westaby S, Saatvedt K, White S, Katsumata T, van Oeveren W, Halligan PW. Is there a relationship between cognitive dysfunction and systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass? *Ann Thorac Surg.* Februar 2001;71(2):667–72.

44. Arrowsmith JE, Grocott HP, Newman MF. Neurologic risk assessment, monitoring and outcome in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* Dezember 1999;13(6):736–43.

45. Jones RH, Hannan EL, Hammermeister KE, DeLong ER, O'Connor GT, Luepker RV, u. a. Identification of preoperative variables needed for risk adjustment of short-term mortality after coronary artery bypass graft surgery. The Working Group Panel on the Cooperative CABG Database Project. *J Am Coll Cardiol.* 15. November 1996;28(6):1478–87.

46. Abildstrøm H, Christiansen M, Siersma VD, Rasmussen LS, ISPOCD2 Investigators. Apolipoprotein E genotype and cognitive dysfunction after noncardiac surgery. *Anesthesiology.* Oktober 2004;101(4):855–61.

47. Hsiung G-YR, Sadovnick AD, Feldman H. Apolipoprotein E epsilon4 genotype as a risk factor for cognitive decline and dementia: data from the Canadian Study of Health and Aging. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 12. Oktober 2004;171(8):863–7.

48. Rasmussen LS. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* Juni 2006;20(2):315–30.

49. Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet Lond Engl.* 6. August 1955;269(6884):259–63.

50. Biedler A, Juckenhöfel S, Larsen R, Radtke F, Stötz A, Warmann J, u. a. [Postoperative cognition disorders in elderly patients. The results of the „International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction“ ISPOCD 1)]. *Anaesthesist.* Dezember 1999;48(12):884–95.

51. Bruce ML, Hoff RA, Jacobs SC, Leaf PJ. The Effects of Cognitive

Impairment on 9-Year Mortality in a Community Sample. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 11. Januar 1995;50B(6):P289–96.

52. Nguyen HT, Black SA, Ray LA, Espino DV, Markides KS. Cognitive Impairment and Mortality in Older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc.* 1. Februar 2003;51(2):178–83.

53. Schupf N, Tang M-X, Albert SM, Costa R, Andrews H, Lee JH, u. a. Decline in cognitive and functional skills increases mortality risk in nondemented elderly. *Neurology.* 25. Oktober 2005;65(8):1218–26.

54. Bassuk SS, Wypij D, Berkman LF. Cognitive impairment and mortality in the community-dwelling elderly. *Am J Epidemiol.* 1. April 2000;151(7):676–88.

55. Bosworth HB, Schaie KW, Willis SL. Cognitive and sociodemographic risk factors for mortality in the Seattle Longitudinal Study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* September 1999;54(5):P273-282.

56. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS, ISPOCD Group. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology.* März 2009;110(3):548–55.

57. Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentowl P, Hanning CD, Rasmussen H, Kristensen PA, u. a. Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand.* November 2000;44(10):1246–51.

58. Caza N, Taha R, Qi Y, Blaise G. The effects of surgery and anesthesia on memory and cognition. *Prog Brain Res.* 2008;169:409–22.

59. Krenk L, S Rasmussen L, Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. Bd. 54. 2010. 951 S.

60. Ramlawi B, Rudolph JL, Mieno S, Khabbaz K, Sodha NR, Boodhwani M, u. a. Serologic Markers of Brain Injury and Cognitive Function After Cardiopulmonary Bypass. *Ann Surg.* Oktober 2006;244(4):593–601.

61. Browne SM, Halligan PW, Wade DT, Taggart DP. Postoperative hypoxia is a contributory factor to cognitive impairment after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1. Oktober 2003;126(4):1061–4.

62. de Tournay-Jetté E, Dupuis G, Bherer L, Deschamps A, Cartier R, Denault A. The relationship between cerebral oxygen saturation changes and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* Februar 2011;25(1):95–104.

63. Slater JP, Guarino T, Stack J, Vinod K, Bustami RT, Brown JM, u. a. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* Januar 2009;87(1):36-44; discussion 44-45.

64. Yao F-SF, Tseng C-CA, Ho C-YA, Levin SK, Illner P. Cerebral oxygen

desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. Oktober 2004;18(5):552–8.

65. A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia - van Harten - 2012 - *Anaesthesia* - Wiley Online Library [Internet]. [zitiert 26. Oktober 2018]. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2044.2011.07008.x>

66. Cerejeira J, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathol (Berl)*. Juni 2010;119(6):737–54.

67. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT, u. a. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand*. März 2001;45(3):275–89.

68. Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, Enlund M, Kuipers HM, Hanning CD, u. a. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand*. November 2003;47(10):1204–10.

69. Rey A. L'examen psychologie dan les cas d'encéphalopathie traumatique (Les problèmes) [The psychological examination in cases of traumatic encephalopathy (Problems)]. *ResearchGate*. 1. Januar 1941;28:215–85.

70. Houx PJ, Jolles J, Vreeling FW. Stroop interference: aging effects assessed with the Stroop Color-Word Test. *Exp Aging Res*. September 1993;19(3):209–24.

71. Klein M, Ponds RW, Houx PJ, Jolles J. Effect of test duration on age-related differences in Stroop interference. *J Clin Exp Neuropsychol*. Februar 1997;19(1):77–82.

72. van der Elst W, van Boxtel MPJ, van Breukelen GJP, Jolles J. The Letter Digit Substitution Test: Normative Data for 1,858 Healthy Participants Aged 24–81 from the Maastricht Aging Study (MAAS): Influence of Age, Education, and Sex. *J Clin Exp Neuropsychol*. September 2006;28(6):998–1009.

73. Benson N, Hulac DM, Kranzler JH. Independent examination of the Wechsler Adult Intelligence Scale—Fourth Edition (WAIS-IV): What does the WAIS-IV measure? *Psychol Assess*. 2010;22(1):121–30.

74. Van der Elst W, Van Boxtel MPJ, Van Breukelen GJP, Jolles J. The Concept Shifting Test: Adult normative data. *Psychol Assess*. 2006;18(4):424–32.

75. Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 1. Mai 1995;59(5):1289–95.

76. Newman S, Stygall J, Hirani S, Shaefi S, Maze M. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology*. März 2007;106(3):572–90.

77. Rubens FD, Boodhwani M, Nathan H. Interpreting studies of cognitive

function following cardiac surgery: a guide for surgical teams. *Perfusion*. 5. Januar 2007;22(3):185–92.

78. Lewis MS, Maruff P, Silbert BS, Evered LA, Scott DA. The sensitivity and specificity of three common statistical rules for the classification of post-operative cognitive dysfunction following coronary artery bypass graft surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. Januar 2006;50(1):50–7.

79. Lewis MC, Nevo I, Paniagua MA, Ben-Ari A, Pretto E, Eisdorfer S, u. a. Uncomplicated general anesthesia in the elderly results in cognitive decline: does cognitive decline predict morbidity and mortality? *Med Hypotheses*. 2007;68(3):484–92.

80. Dr.C.Schindler. herzblick_02_2008_rz.indd - 02 Die Narkose bei der Herzoperation.pdf [Internet]. 2008 [zitiert 26. Januar 2018]. Verfügbar unter: http://www.herzkind.de/media_upload/ajaxfilemanager/02%20%20Die%20Narkose%20bei%20der%20Herzoperation.pdf

81. Hönemann C. Balancierte Anästhesie. In: Tonner PH, Hein L, Herausgeber. *Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011 [zitiert 3. März 2019]. S. 291–302. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-540-79156-0_15

82. Bruhn J, Wilhelm W. Intravenöse Anästhetika, TIVA und TCI. In: Wilhelm W, Herausgeber. *Praxis der Anästhesiologie: konkret - kompakt - leitlinienorientiert* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018 [zitiert 3. März 2019]. S. 65–82. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-662-54568-3_6

83. Kreysing R. Total- intravenöse Anästhesie versus medikamentöse antiemetische Einfachprophylaxe zur Vermeidung postoperativer Übelkeit und Erbrechen – Eine Meta-Analyse [Internet]. [zitiert 3. März 2019]. Verfügbar unter: <https://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DocumentServlet?id=44397>

84. Kreislaufmonitoring in Narkose und Intensivtherapie. In: *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2006 [zitiert 3. März 2019]. S. 141–51. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/3-540-29978-5_8

85. Larsen R. Zentraler Venenkatheter (Kavakatheter). In: Larsen R, Herausgeber. *Anästhesie und Intensivmedizin: für Schwestern und Pfleger* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1999 [zitiert 3. März 2019]. S. 743–50. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-662-00514-9_47

86. Buser P, Osswald S, Pfisterer M, Zerkowski H-R, Brett W, Osterhues H-H. Transösophageale Echokardiographie. In: Buser P, Osswald S, Pfisterer M, Zerkowski H-R, Brett W, Osterhues H-H, Herausgeber. *Kardiologie und Kardiochirurgie* [Internet]. Heidelberg: Steinkopff; 2003 [zitiert 3. März 2019]. S. 149–50. (Empfehlungen zur Patienteninformation). Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-642-57371-2_41

87. Buser P, Osswald S, Pfisterer M, Zerkowski H-R, Brett W, Osterhues H-H.

Rechtsherzkatheteruntersuchung. In: Buser P, Osswald S, Pfisterer M, Zerkowski H-R, Brett W, Osterhues H-H, Herausgeber. Kardiologie und Kardiochirurgie [Internet]. Heidelberg: Steinkopff; 2003 [zitiert 3. März 2019]. S. 163–4. (Empfehlungen zur Patienteninformation). Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-642-57371-2_46

88. Defining neuro-psychological dysfunction after coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1. Dezember 1996;10(7):965.

89. Ballard C, Jones E, Gauge N, Aarsland D, Nilsen OB, Saxby BK, u. a. Optimised anaesthesia to reduce post operative cognitive decline (POCD) in older patients undergoing elective surgery, a randomised controlled trial. *PloS One*. 2012;7(6):e37410.

90. Ito A, Goto T, Maekawa K, Baba T, Mishima Y, Ushijima K. Postoperative neurological complications and risk factors for pre-existing silent brain infarction in elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Anesth*. Juni 2012;26(3):405–11.

91. Sánchez JL, Rodríguez M, Carro J. Influence of cognitive reserve on neuropsychological functioning in Parkinson's disease. *Acta Neuropsychiatr*. Oktober 2002;14(5):207–15.

92. Publikation - Bevölkerung - Demografischer Wandel in Deutschland - Heft 2 - Auswirkungen auf Krankenhausbehandlungen und Pflegebedürftige - Statistisches Bundesamt (Destatis) [Internet]. [zitiert 26. Oktober 2018]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/DemografischerWandel/KrankenhausbehandlungPflegebeduerftige.html>

93. ASA-Klassifikation [Internet]. springermedizin.de. [zitiert 3. März 2019]. Verfügbar unter: <https://www.springermedizin.de/anaesthesiologie/chirurgie/asa-klassifikation/11940748>

94. List J. Der Einfluss zerebraler Hypoperfusion auf Gehirnstruktur und Gehirnfunktion - neurophysiologische Untersuchungen bei Patienten mit unilateralem Verschlussprozess der Arteria Carotis Interna. 2018 [zitiert 3. März 2019]; Verfügbar unter: <https://refubium.fu-berlin.de/handle/fub188/6177>

95. Larmann J, Theilmeier G. Inflammatory response to cardiac surgery: cardiopulmonary bypass versus non-cardiopulmonary bypass surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. September 2004;18(3):425–38.

96. Steiner LA. Postoperative delirium. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Eur J Anaesthesiol*. September 2011;28(9):628–36.

97. van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet Lond Engl*. 27. Februar 2010;375(9716):773–5.

98. Cerejeira J, Batista P, Nogueira V, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. Low preoperative plasma cholinesterase activity as a risk marker of

postoperative delirium in elderly patients. *Age Ageing*. September 2011;40(5):621–6.

99. Tan AMY, Amoako D. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. Dezember 2013;13(6):218–23.

100. Conolly S, Arrowsmith JE, Klein AA. Deep hypothermic circulatory arrest. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 10. Januar 2010;10(5):138–42.

101. Surgery of the thoracic aorta using deep hypothermic total circulatory arrest. Are there neurological consequences other than frank cerebral defects? *Eur J Cardiothorac Surg*. 4. Januar 1997;11(4):650–6.

102. Jungwirth B, Mackensen GB, Blobner M, Neff F, Reichart B, Kochs EF, u. a. Neurologic outcome after cardiopulmonary bypass with deep hypothermic circulatory arrest in rats: Description of a new model. *J Thorac Cardiovasc Surg*. April 2006;131(4):805–12.

103. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol Rev*. Oktober 1999;79(4):1431–568.

104. Kuniyara T, Grün T, Aicher D, Langer F, Adam O, Wendler O, u. a. Hypothermic circulatory arrest is not a risk factor for neurologic morbidity in aortic surgery: a propensity score analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. September 2005;130(3):712–8.

105. Mitrushina M, Satz P. Effect of repeated administration of a neuropsychological battery in the elderly. *J Clin Psychol*. November 1991;47(6):790–801.

106. Falsetti MG, Maruff P, Collie A, Darby DG. Practice effects associated with the repeated assessment of cognitive function using the CogState battery at 10-minute, one week and one month test-retest intervals. *J Clin Exp Neuropsychol*. Oktober 2006;28(7):1095–112.

107. Collie A, Maruff P, Makdissi M, McStephen M, Darby D, McCrory P. Statistical procedures for determining the extent of cognitive change following concussion. *Br J Sports Med*. Juni 2004;38(3):273–8.

108. DGTHG. DGTHG Leistungsstatistik 2015 [Internet]. 2015 [zitiert 8. November 2016]. Verfügbar unter: <https://idw-online.de/de/attachmentdata48775.pdf>

109. Camm JA, Kirchhof P, Lip GYH et al. Camm JA, Kirchhof P, Lip GYH et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *ESC Guidelines*. *European Heart Journal* 2010;31:2369–2429. 2010.

110. Hogue CW, Murphy SF, Schechtman KB et al. Hogue CW, Murphy SF, Schechtman KB et al. Risk factors for early or delayed stroke after cardiac surgery. *Circulation* 1999;100:642–647. 1999.

111. Diez C, Koch D, Kuss O et al. Diez C, Koch D, Kuss O et al. Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery — a retrospective analysis of 1700 patients.

Journal of Cardiothoracic Surgery 2007;2:23. 2007.

112. Carrascal Y, Guerrero AL, Maroto LC, Cortina JM, Rodríguez JE, Renes E, u. a. Neurological complications after cardiopulmonary bypass: An update. Eur Neurol. 1999;41(3):128–34.

113. Hall TA, McGwin G, Owsley C. Effect of cataract surgery on cognitive function in older adults. J Am Geriatr Soc. Dezember 2005;53(12):2140–4.

114. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, u. a. Longitudinal Assessment of Neurocognitive Function after Coronary-Artery Bypass Surgery. N Engl J Med. 8. Februar 2001;344(6):395–402.

8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1 : Zeitlicher Studienverlauf.....	15
Abbildung 2: Verbal-Learning-Test.....	16
Abbildung 3: SCW - schwarze Grundfarbe	17
Abbildung 4: SCW-Test - Farbkästchen.....	18
Abbildung 5: SCW-Test- Inkongruenztest.....	18
Abbildung 6: SCW-Test - Dokumentation	19
Abbildung 7: LDST - Buchstaben-Ziffern-Ersetzen	20
Abbildung 8: Concept-Shifting-Test 1-2	21
Abbildung 9: Concept-Shifting-Test 3-4	22
Abbildung 10: Flussdiagramm der Ein- und Ausschlüsse	31
Tabelle 1: Basischarakteristika Mittelwerte	32
Tabelle 2: Basischarakteristika prozentuale Verteilung.....	32
Tabelle 3: Nebenerkrankungen (in %).....	33
Tabelle 4: Herzchirurgische Eingriffe	34
Tabelle 5: Operationsdaten und postoperativer Verlauf des Gesamtkollektives (Median und Interquartilen)	34
Tabelle 6: Standardabweichungen präoperativ	35
Tabelle 7: Standardabweichungen präoperativ	36
Tabelle 8: Beispiel 20-20-Methode.....	37
Tabelle 9: Basischarakteristika- Standardabweichung	38
Tabelle 10: Begleiterkrankungen- Standardabweichung	39
Tabelle 11: perioperative und postoperative Gruppenunterschiede- Standardabweichung	40
Tabelle 12: Basisdaten 20-20 Methode	41
Tabelle 13 Nebenerkrankungen 20-20-Methode	42
Tabelle 14: perioperative und postoperative Gruppenunterschiede mit 20-20- Methode	43

9 Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body-Mass-Index
cm	Zentimeter
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CST	Concept Shifting Test
HLM- Dauer	Dauer der Laufzeit der Herz-Lungenmaschine
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health
ICD-10-GM	Die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) ist die amtliche Klassifikation zur Verschlüsselung von Diagnosen in der ambulanten und stationären Versorgung in Deutschland.
ISPOCD	International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction
ITN	Intubationsnarkose
LDST	Letter Digit Substitutions Test
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MMSE	Mini-mental state examination
nPOCD	No Postoperative Cognitive Dysfunction
n.s.	nicht signifikant
OP- Dauer	Operationsdauer
POCD	Postoperative Cognitive Dysfunction
SCW	Stroop Colour Word Test
Sek.	Sekunden
VLT	Verbal Learning Test

10 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei allen Patienten, pflegerischen- und ärztlichen Kollegen bedanken, die es ermöglicht haben diese Studie durchzuführen. Ohne Ihre freundliche Mithilfe wäre dies nicht möglich gewesen.

Besonders danke ich Frau Univ.-Prof. Dr. med. Vera von Dossow, Direktorin des Instituts für Anästhesiologie und Schmerztherapie, Herz- und Diabeteszentrum Bad Oeynhausen, Ruhr-Universität Bochum, für die hervorragende Betreuung. Ihre Unterstützung und Beratung während der gesamten Zeit, sowie die schnelle und kritische Korrektur dieser Arbeit haben maßgeblich zur Vollendung dieser Dissertation beigetragen. Frau Univ.-Prof. Dr. med. Vera von Dossow nahm sich immer Zeit um meine Fragen möglichst schnell und präzise zu beantworten und war stets freundlich zugewandt.

Für die enge Zusammenarbeit und die gegenseitige Unterstützung möchte ich meinen Mitdoktoranden von ganzem Herzen danken. Dabei geht ein besonderer Dank an meinen guten Freund Niklas Zinn.

Mein allergrößter Dank gilt meinen Eltern und meinen Geschwistern, die mir während des Studiums und meiner Doktorarbeit immer mit Rat und Tat zur Seite standen. Vielen Danke liebe Mama für deine häufigen Besuche, deine lieben Päckchen, deine Briefe und Postkarten. All das hat mich immer sehr aufgemuntert und mein Studium und das Schreiben an meiner Doktorarbeit beflügelt. Auch Dir lieber Papa danke ich von ganzem Herzen. Die vielen Telefonate, die Tipps die Du mir für das Studium und die Doktorarbeit geben konntest und vor Allem zu wissen dass Du, genauso wie Mama, immer für mich da bist bedeutet mir sehr viel.

11 Lebenslauf

Lebenslauf

Elias-Felix Werner Schaupp
geboren am 28.07.1988 in Heidelberg

Schul Ausbildung

1996-2000	Freie Waldorfschule Mannheim
2000-2008	Bach-Gymnasium Mannheim

Zivildienst

08/2008 - 04/2009	Zentral-OP Theresienkrankenhaus Mannheim
-------------------	--

Hochschulausbildung

08/2009 - 04/2012	Universität Pécs (Ungarn)
04/2012 - 07/2016	LMU – München
06/2009	Physikum (Pécs)
04/2015	2. Staatsexamen (LMU München)
06/2016	3. Staatsexamen (LMU München)

Famulaturen

03/2013	Allgemeinchirurgie, Kreiskrankenhaus Weinheim
10/2013	Allgemeinmedizin, Frau Dipl.-Med. S. Varwerk, München
03/2014	Anästhesie, LMU-Klinikum Großhadern, München
08/2014	Anästhesie, Kreiskrankenhaus Weinheim

Praktisches Jahr

05/2015-09/2015	Gynäkologie, Universitätsspital Zürich
09/2015-01/2015	Innere Medizin, Universitätskrankenhaus Galle, Sri Lanka
11/2015-12/2015	Innere Medizin, Klinikum Harlaching, München
12/2016-04/2016	Chirurgie, Amper Klinikum, Dachau

ärztliche Tätigkeit

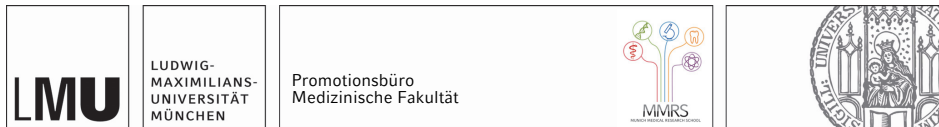
01/2017-heute	Assistenzarzt in Weiterbildung für Gynäkologie und Geburtshilfe, EWK Spandau, Berlin
---------------	--

soziales Engagement

11/2015-02/2016	Mitarbeit in medizinischer Sprechstunde in Asylbewerberunterkunft des Olympiastadions München
seit 09/2016	Mitarbeit in medizinischer Sprechstunde bei „Ärzte der Welt“ in München

Berlin, 01.02.2020

12 Erklärung



Eidesstattliche Versicherung

Schaupp, Elias

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Inzidenz der postoperativen kognitiven Dysfunktion bei herzchirurgischen Patienten unter Verwendung der Herz-Lungenmaschine

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Berlin, 03.03.2021

Ort, Datum

Elias Schaupp

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Eidesstattliche Versicherung

Juli 2019

